UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J. M. J. TRONCHET

Synthèse de nucléosides à aminosucré et d'un nucléoside à sucre ramifié

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en pharmacie

par

René GRAF

de

Genève

Thèse N° 1613

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J. M. J. TRONCHET

Synthèse de nucléosides à aminosucré et d'un nucléoside à sucre ramifié

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en pharmacie

par

René GRAF

de

Genève

Thèse N° 1613

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

La Faculté des sciences, sur le préavis du professeur Jean Tronchet, directeur de thèse, et d'une commission composée des professeurs P. Boymond, J.E. Courtois (Membre de l'Académie nationale de médecine, France) et K. Schaffner, autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 mai 1973

Le doyen:
Jean Muller

Thèse No 1613

UNIV. LEIDEN BIBL.

Les recherches faisant l'objet de la présente thèse ont été effectuées au cours des années 1969-1973, sous la direction du professeur Jean Tronchet dans les laboratoires de chimie pharmaceutique et organique propédeutique de l'Université de Genève.

Qu'il me soit permis d'exprimer ici toute ma reconnaissance au professeur Jean Tronchet qui par ses conseils et sa disponibilité constante a permis de mener à bien ce travail.

Je remercie également les professeurs P. Boymond, K. Schaffner et J.E. Courtois d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

Ma gratitude s'adresse également à tous ceux qui ont contribué techniquement à l'élaboration de cette thèse, notamment au docteur K. Eder (Ecole de chimie de l'Université de Genève) qui effectua les analyses élémentaires, au professeur A. Buchs auquel je dois les spectres de masse, au docteur Françoise Barbalat-Rey pour le calcul de certains spectres de RMN, au docteur U. Burger pour l'enregistrement de certains spectres de RMN à 100 MHz et enfin à Madame J. Tronchet qui a su me faire bénéficier de ses expériences personnelles.

Toute ma reconnaissance va à ma femme pour la dactylographie du manuscrit.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

TABLE DES MATIERES

Page :

I.	INTRODUCTION GENERALE.	1
I.1.	AMINONUCLEOSIDES.	2
I.2.	NUCLEOSIDES A SUCRES RAMIFIES.	8
I.3.	MODE D'ACTION DES NUCLEOSIDES.	11
II.	PREPARATION DE LA PARTIE GLUCIDIQUE DES NUCLEOSIDES.	14
	PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.1.	15
II.1.	PREPARATION ET PROPRIETES DES DESOXY-5-O-ISO-PROPYLIDENE-1,2-PENTOFURANNOSUL-3-OSE ET DU O-ISOPROPYLIDENE-1,2-TETROFURANNOSUL-3-OSE.	16
II.1.1.	Généralités	16
II.1.2.	Préparation des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-arabinose et xylose.	18
II.1.2.1.	Formation des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-D et L-arabinose.	18
II.1.2.2.	Formation du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-D-xylose.	20
II.1.3.	Synthèse des pentofurannosul-3-oses correspondants.	22
II.1.4.	Réactions d'hydratation et de réduction de ces cétosucres.	28
II.1.4.1.	Réactions d'hydratation.	28
II.1.4.2.	Réduction des cétosucres.	29

II.1.5. Préparation de l'O-isopropylidène-1,2-α-D(et L) *glycéro*-tétrofurannosul-3-ose. 32

II.1.6. Partie expérimentale. 34

Généralités 34

(1) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 35

(2) O-acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 35

(3) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 36

(4) O-acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 36

(5) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-*thréo*-pentofurannosul-3-ose. 37

(6) Dichloro-2,5-phénylhydrazone du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-*thréo*-pentofurannosul-3-ose 37

(7) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-*érythro*-pentofurannosul-3-ose. 38

(8) Lactone. 38

(9) Dichloro-2,5-phénylhydrazone du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-*érythro*-pentofurannosul-3-ose. 39

Essai d'hydratation des cétones 5 et 7. 39

Réduction du *céto*-sucre 5. 39

(10) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose. 40

(11) O-acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose. 40

(12) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 40

(13) O-acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 41

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.2. 42

II.2. FORMATION DES AMINOSUCRES. 44

II.2.1. Généralités. 44

II.2.2. Préparation des cétoximes. 48

II.2.3. Préparation de l'amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-L-érythro-furannose et de ses dérivés 51

II.2.4. Préparation de l'amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-D-lyxose et de ses dérivés. 56

II.2.5. Préparation de l'amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-D-ribose, et de ses dérivés. 60

II.2.6. Partie expérimentale. 61

Généralités. 61

(18) Oxime du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D-thréo*-pentofurannosul-3-ose. 61

(19) O-acétyloxime du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D-thréo*-pentofurannosul-3-ose. 61

(20) Oxime du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D-érythro*-pentofurannosul-3-ose. 62

(21) O-acétyloxime du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-*D-érythro*-pentofurannosul-3-ose. 63

(22) Oxime de l'O-isopropylidène-1,2-α*L-glycéro*-tétrosulo-3-furannose. 63

(23) O-acétyloxime de l'O-isopropylidène-1,2-α-*L-glycéro*-tétrosulo-3-furannose. 64

(24) Amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-*L*-érythro-furannose. 64

(26) Chlorhydrate de l'amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène 1,2-α-*L*-érythro-furannose. 65

(25) Amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-*L*-érythro-furannose-d_3. 66

(27) Chlorhydrate de l'amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-*L*-érythro-furannose-d_3. 66

(28) Désoxy-3(dinitro-3,5-benzamido)-3-0-isopropylidène-1,2-α-*L*-érythro-furannose. 66

(29) Désoxy-3-(dinitro-3,5-benzamido)3-0-isopropylidène 1,2-α-*L*-érythro-furannose-d_3. 67

(30) Désoxy-3-(dinitro-3,5-benzamido)3-*L*-érythrose. 67

(31) Désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-α-*L*-érythro-furannose. 68

(32) Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose. 68

(35) Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose. 69

(33) Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose-d_3. 69

(36) Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose-d_3. 70

Essais comparatifs de réduction de 18. 70

(37) Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-lyxofurannose. 71

(38) Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-β-*D*-lyxofurannose. 71

(39) Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-β-*D*-lyxofurannose. 72

(44) Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 72

(46) Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 73

(45) Amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose-d_3. 73

(47) Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 74

(48) Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-ribofurannose. 74

(49) Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-ribofurannose. 74

(50) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-α-*D*-ribofurannose. 75

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.3. 76

II.3. FORMATION DE SUCRES RAMIFIES DU TYPE A. 77

II.3.1. Généralités. 77

II.3.2. Formation des dérivés cyanovinylidéniques. 81

II.3.3. Synthèse d'analogues du streptose et de dérivés 89

II.3.4. Réduction des sucres gem-hydroxy-formyle et formation d'analogues de l'apiose. 92

II.3.5. Partie expérimentale. 96

Généralités. 96

Préparation du cyanométhylènetriphénylphosphorane. 96

Cyanométhylénation de 5. 96

(52) *Cis*-cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-*thréo*-pentofurannose. 97

(53) *Trans*-cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-*thréo*-pentofurannose. 97

Cyanométhylénation de 7. 98

(54) *Cis*-cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-*érythro*-pentofurannose. 98

(55) *Trans*-cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-*érythro*-pentofurannose. 98

(56) Désoxy-5-formyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 99

(57) O-méthyloxime du désoxy-5-formyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 100

(58) Désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 100

(59) Analogue d-3' du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose. 101

(60) Désoxy-5-formyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 101

(61) O-méthyloxime du désoxy-5-formyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 102

(62) Désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 102

(63) Analogue d-3' du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 103

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.4. 104

II.4. FORMATION DE SUCRES RAMIFIES DU TYPE B. 105

II.4.1. Généralités. 105

II.4.2. Préparation des sucres méthylthiovinylidéniques. 106

II.4.3. Désulfuration-hydrogénation des sucres méthylthiovinylidéniques. 114

II.4.4. Partie expérimentale. 120

Généralités. 120

Préparation du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane. 120

Alkylidénation de 5. 121

(64) *Cis*-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-β-*D-thréo*-pentofurannose. 121

(65) *Trans*-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-β-*D-thréo*-pentofurannose. 122

Essai de mesure d'effet Overhauser nucléaire. 122

(66) Dimère du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D-thréo*-pentofurannosul-3-ose. 123

(67) *Cis*-Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-β-*D-thréo*-pentofurannose. 123

Alkylidénation de 7. 124

(68) *Cis*-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-α-*D-érythro*-pentofurannose. 124

(69) *Trans*-didésoxy -3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-α-*D-érythro*-pentofurannose. 125

(70) *Cis*-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-α-*D-érythro*-pentofurannose. 125

(71) *Trans*-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-α-*D-érythro*-pentofurannose125

Désulfuration-hydrogénation des sucres insaturés 64 et 65. 126

(72) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthyl-3-β-*D*-lyxofurannose. 126

(73) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthyl-3-β-*D*-arabinofurannose. 127

Désulfuration-hydrogénation des sucres insaturés 68 et 69. 127

(75) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthyl-3-α-*D*-ribofurannose. 127

(76) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-méthyl-3-α-*D*-xylofurannose. 127

II.5.	ETUDE MECANISTIQUE DES REACTIONS DE REDUCTION	129
II.5.1.	Réductions à l'aide d'hydrures.	129
II.5.1.1.	Réduction des cétones.	129
II.5.1.2.	Réduction des oximes.	141
II.5.2.	Réduction des sucres méthylthiométhyléniques par le nickel de *Raney*.	146
II.6.	ETUDE CONFORMATIONNELLE DES SUCRES SYNTHETISES SOUS II.	149
II.6.1.	Généralités.	149
II.6.2.	Produits saturés du type I.	151
II.6.3.	Produits saturés du type II.	166
II.6.4.	Produits insaturés du type III.	169
II.7.	RESUME ET CONCLUSIONS.	182
III.	PREPARATION DES NUCLEOSIDES.	184
	PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III.1.	185
III.1.	PREPARATION DES AMINONUCLEOSIDES.	188
III.1.1.	Généralités.	188
III.1.2.	Protection du groupe amino.	192
III.1.2.1.	Généralités.	192
III.1.2.2.	Préparation des dérivés trifluoroacétylés.	194
III.1.3.	Préparation des dérivés O-acétylés-1,2.	199
III.1.3.1.	Généralités.	199
III.1.3.2.	Préparation des dérivés O-acétylés-1,2.	201
III.1.3.3.	Etude conformationnelle de ces corps.	206
III.1.4.	Synthèse des aminonucléosides.	209
III.1.4.1.	Préparation des aminonucléosides bloqués.	209
III.1.4.2.	Etude de la configuration et de la conformation	

privilégiée des aminonucléosides à groupements hydroxyles et amino bloqués. 219

III.1.4.3. Préparation des aminonucléosides à partir de leurs dérivés acylés. 230

III.1.4.4. Etude de la configuration et de la conformation des aminonucléosides 94-100. 237

III.1.5. Essais de désamination de 96 et 99+100. 245

III.1.6. Partie expérimentale. 247

Généralités. 247

(51) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-α-*D*-ribofurannose. 247

(40) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-β-*D*-lyxofurannose. 247

(42) Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-O-trifluoroacétyl-3-β-*D*-arabinofurannose. 248

Essais de trifluoroacétylation pour obtenir 42 248

(78) Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-β-*L*-lyxofurannose. 249

(80) Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-α-*L*-érythrofurannose. 249

(79) Chloracétamido-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-*L*-érythrofurannose. 250

(81) Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α-*L*-lyxofurannose. 251

(82 et 83) Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α,β-*D*-ribofurannose. 251

(82) Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-β-*D*-ribofurannose. 252

(83) Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α-*D*-ribofurannose. 252

(84 et 85) Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α,β-*L*-érythrofurannose. 253

(84) Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-β-*L*-érythrofurannose. 253

(85) Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α-*L*-érythrofurannose. 253

Préparation des nucléosides 254

Préparation de la chloromercuri-N-benzoyladénine. 254

(86) (O-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-α-*L*-lyxofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 255

(88 et 89) (O-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-α,β-*D*-ribofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 256

(88) (O-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-β-*D*-ribofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 257

(89) (O-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-α-*D*-ribofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 257

Essai d'anomérisation sous l'action du $TiCl_4$. 258

(90) (O-acétyl-2'-désoxy-3'-trifluoroacétamido-3'-β-*L*-érythrofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 258

(92 et 93) (O-acétyl-2'-désoxy-3'-trifluoroacétamido-3'-α,β-*D*-érythrofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 259

(94 et 95) (Amino-3'-didésoxy-3',5'-α-*L*-lyxo+arabino-furannosyl)-9-adénine. 260

Essais de séparation des composés 94 et 95. 261

(96) (Amino-3'-didésoxy-3',5'-β-*D*-ribofurannosyl)-9-adénine. 261

(97) (Amino-3'-didésoxy-3',5'-α-*D*-ribofurannosyl)-9-adénine. 262

(98) (Amino-3'-désoxy-3'-β-*L*-érythrofurannosyl)-9-adénine. 263

(99 et 100) (Amino-3'-désoxy-3'-α,β-*D*-érythrofurannosyl)-9-adénine. 263

Essais de désamination de 96 et de 99+100 par l'adénosine-désaminase. 264

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III.2. 265

III.2. PREPARATION DES NUCLEOSIDES A SUCRES RAMIFIES. 266

III.2.1. Généralités. 266

III.2.2. Protection des hydroxyles. 268

III.2.2.1. Généralités. 268

III.2.3. Hydrolyse de l'isopropylidène et acétylation en 1,2. 271

III.2.3.1. Généralités. 271

III.2.3.2. Préparation des dérivés di-O-acétylés-1,2(102 et 103). 272

III.2.4. Synthèse du nucléoside à sucre ramifié. 272

III.2.4.1. Préparation des nucléosides bloqués. 272

III.2.4.2. Préparation du (désoxy-5'hydroxyméthyl-3'-β-*D*-xylofurannosyl)-9-adénine. 279

III.2.4.3. Conformation des nucléosides à sucres ramifiés 285

III.2.5. Essai de désamination du nucléoside débloqué. 287

III.2.6. Partie expérimentale. 290

Généralités. 290

(101) O-carbonyl-3,3'-désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose. 290

(102 et 103) Di-O-acétyl-1,2-O-carbonyl-3,3'-désoxy-5-hydroxyméthyl-3-α,β-*D*-xylofurannose. 291

(104) (O-acétyl-2',O-carbonyl-3',3'-désoxy-5'hydroxyméthyl-3'β-*D*-xylofurannosyl)-9-N-benzoyladénine. 291

(106) (Désoxy-5'-hydroxyméthyl-3'-β-*D*-xylofurannosyl)-9-adénine. 293

Essai de désamination de 106 par l'adénosine-désaminase. 294

IV. RESUME ET CONCLUSIONS. 295

I. INTRODUCTION GENERALE {1-8}

Nous allons dans ce travail décrire la synthèse de nouveaux aminonucléosides et de nouveaux nucléosides à sucres ramifiés et tenter de déterminer dans quelle mesure ces nouvelles molécules sont susceptibles de faciliter la compréhension du mécanisme de l'activité biologique des analogues de nucléosides.

I. 1. AMINONUCLEOSIDES

Dans une première partie de ce travail nous traiterons de la synthèse de quelques aminonucléosides.

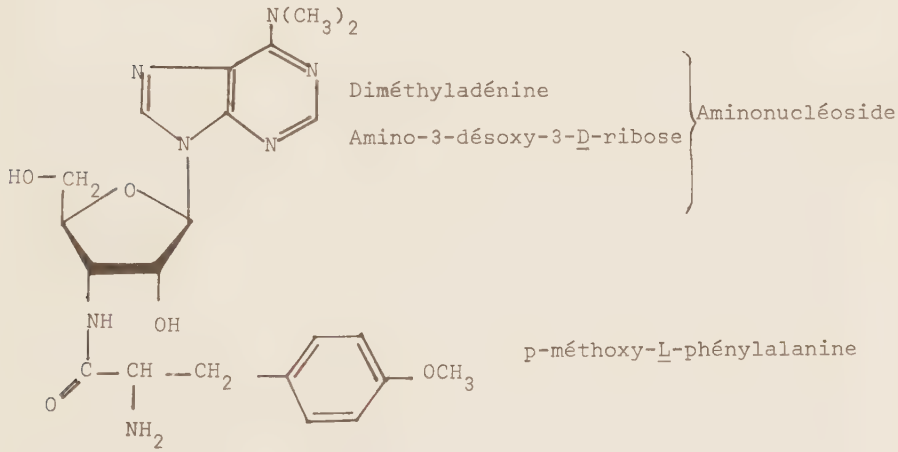
On peut diviser les nucléosides à aminosucres en deux grands groupes :ceux qui contiennent un acide aminé et ceux qui n'en comportent pas.

Parmi les composés du premier groupe,on peut citer les antibiotiques naturels suivants:la puromycine,la lysylaminoadénosine,l'homocitrullylaminoadénosine,la blasticidine S,la gougerotine...Ces corps,ainsi que leurs dérivés synthétiques,interfèrent,en général,avec la synthèse protéique dans les systèmes biologiques et ne fonctionnent pas comme des analogues structuraux de nucléosides.

Le second groupe renferme des substances naturelles telles l'amino-3'-désoxy-3'-adénosine,l'aminonucléoside de la puromycine...et de nombreux composés synthétiques dont malheureusement peu ont été testés biologiquement.Ces corps,à l'exception de quelques cas,sont convertis dans les cellules en nucléotides et donnent lieu à de nombreuses réactions analogues de celles de l'adénosine et de ses nucléotides.Ils peuvent être considérés comme des analogues structuraux et fonctionnels de par-

ties d'acides nucléiques.

La puromycine,ou diméthylamino-6-(désoxy-3'-p-méthoxy-L-phénylalanine-amido-3'- β -D-ribofurannosyl)9-purine,a été isolée des cultures de Streptomyces alboniger par *Porter et coll.* (1952{9}).Sa structure a été déterminée par fragmentation par voie chimique de la molécule(*Baker* 1953{10},1954{11-12} ,1955 {13-14}),par RMN (*Jardetzky* 1963 {15} ,*Johnson* 1963 {16}),par spectrographie de masse(*Egger et coll.*1966 {17})et par diffraction des rayons X(*Sundaralingam* 1969{18}).



La synthèse de la puromycine a été réalisée par *Baker*(1953, 1954-1955 {10-14,19-20}).

La puromycine agit en tant qu'inhibiteur de la synthèse protéique;elle inhibe la croissance d'un grand nombre d'organismes allant des bactéries aux protozoaires,voire aux plantes et animaux supérieurs.Son action se situe au stade de la transpepti-

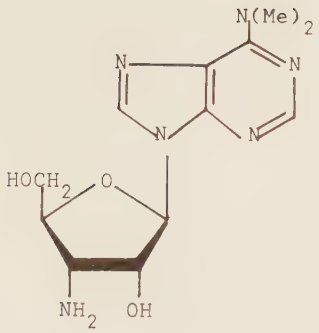
dation:analogue structural de l'adénosine terminale du tRNA elle se fixe au pôle récepteur et,installée à ce niveau(50 S du ribosome),elle agit comme substrat de la peptidyltransférase; tous les groupements peptidyles,situés au pôle donneur,passent sur le groupement amino libre du reste tyrosine.La formation du peptide est suivie de la libération de la peptidyl-puromycine à partir du ribosome (*Yarmolinsky*,1959{21},*Nathans*,1963{22}, 1964{23}).

L'étude de nombreux analogues et dérivés permit à *Hutchings*, (1957{24})ainsi qu'à *Nathans et Neidle*(1963{25})de déterminer quelques conditions nécessaires à l'inhibition de la synthèse protéique:

- la présence du reste aminoacide et de la partie aminonucléoside est nécessaire
- l'acide aminé doit être de configuration L
- le groupement amino libre de l'aminoacide ne doit pas être substitué
- le nucléoside doit être aminé en position C-3' et être de configuration β
- la nature de l'aminoacide est importante,la phénylalanine ou les O-alkyltyrosines sont les restes les plus intéressants.

L'antibiotique n'agit pas de façon sélective;il est extrêmement toxique pour l'homme et ne peut servir en thérapeutique. L'intoxication chronique par la puromycine conduit à un syndrome néphrotique;l'aminonucléoside isolé est à cet égard beaucoup plus toxique,ce qui permet de conclure que la néphrose est probablement due à une perturbation au niveau des acides nucléiques.

Cela nous amène à considérer brièvement cet aminonucléoside ou diméthylamino-6-(amino-3'-désoxy-3'-β-D-ribofurannosyl)9-purine.



Ce corps est obtenu soit par hydrolyse de la puromycine{13}, soit par synthèse {14}.

Très efficace contre les trypanosomes et certaines tumeurs,il n'a aucune activité contre les bactéries ou les amibes.Cela provient du fait qu'il ne s'agit plus d'un inhibiteur de la biosynthèse des protéines mais d'un antagoniste des acides nucléiques.De nombreux auteurs étudièrent son mécanisme d'action:il fut prouvé que,dans l'organisme,ce composé peut être phosphorylé en 0-5' pour donner le 5'-monophosphate(*Farnham*,1967{26}, *Kmetec*,1970 {27}).Il est excrété tel quel ou sous forme déméthylée.

La toxicité de l'aminonucléoside au niveau des reins est liée à sa possibilité d'être phosphorylé et à une perturbation du métabolisme des acides nucléiques qu'il provoque.

De l'étude de l'activité des analogues synthétisés il est possible de tirer quelques remarques:

- le nucléoside doit être de configuration β (*Baker*,1955{28})
- le groupement amino doit se trouver en C-3'(*Mc Evoy et coll.* 1960{29} ,*Kissmann et Baker*,1956{30})

- la variation de l'alkyle fixé sur le groupement amino de l'adénine peut conduire à des modifications de l'activité.Testés contre les trypanosomes,il se révéla que les groupements alkyles qui conduisent à des composés inhibiteurs sont par ordre décroissant d'activité: propyle,méthyl-propyle,diéthyle,benzyle,méthyle,diméthyle,dibutyle.Les groupements hydroxylés conduisent à des dérivés inactifs(*Goldman et Marsico*,1956 {31},1963{32},*Castellani et Fernandes*,1962{33})
- le bloquage du groupement amino du sucre par des bases de *Schiff* peut modifier l'activité carcinostatique(*Halliday et coll.* 1955{34})mais on ne put prouver si ces dérivés ont une action directe ou s'ils ne font que protéger l'aminonucléoside contre une métabolisation trop rapide.

Les variations ont également porté sur la nature du sucre:on prépara ainsi les β-diméthylamino-6-purines-9 des amino-2-désoxy-2-glucose(*Baker*,1954{35}),amino-3-désoxy-3-arabinose(*Baker*, 1955{36}),amino-3-désoxy-3-xylose(*Schaub et coll.*1958{37}),amino-2-désoxy-2-allose(*Mc Evoy et coll.*1960{38}),amino-3-désoxy-3-glucose,mannose,galactose(*Lichtenthaler*,1969{39}).Très peu d'essais biologiques ont été effectués.

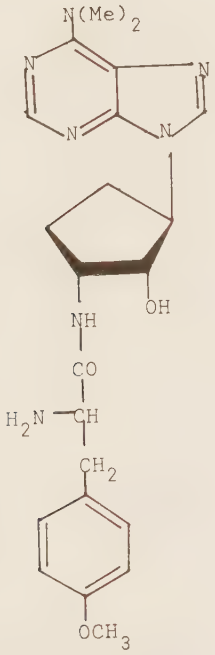
Nous nous proposons pour notre part de décrire la préparation des amino-3'-désoxy-3'-nucléosides dépourvus d'hydroxyle en C-5' qui,du fait de cette absence,ne seront vraisemblablement pas phosphorylés,ne devraient donc pas avoir d'action sur le métabolisme des acides nucléiques et être aussi sans doute dépourvus de néphrotoxicité.

Ces aminonucléosides pourront,par la suite,être amidifiés par la *L-p*-méthoxyphénylalanine pour donner des analogues de la puromycine.

Ces composés devraient être potentiellement actifs sur la biosynthèse des protéines et l'aminonucléoside obtenu par scission

in vivo serait dépourvu de toxicité.

Ces hypothèses de travail sont renforcées par les recherches de *Daluge et Vince*,1972{40},qui ont synthétisé un analogue carbocyclique (désoxy-4')de la puromycine:la diméthylamino-6-{R-[2-R-hydroxy-3-R-(p-méthoxyphényl-L-alanylamino)] -cyclopentyl} -9-purine.

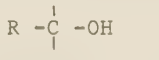


Ce composé est très actif sur la biosynthèse des protéines, l'aminonucléoside qui résulte de son hydrolyse n'est pas toxique pour les reins.Il est donc possible de remplacer le cycle ribose par un cyclopentane plus stable à l'hydrolyse.Cette molécule dépourvue d'hydroxyle en C-5' n'est pas un substrat pour les kinases;d'autre part,l'aminonucléoside en est libéré moins faci-

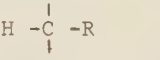
lement.La résistance à la phosphorylation permet d'éliminer le risque de syndrome néphrotique,associé à l'aminonucléoside.

I. 2. NUCLEOSIDES A SUCRES RAMIFIES

Dans une deuxième partie,en partant d'un substrat carbonylé en C-3 et utilisant une méthode passant par la fixation d'un méthylène substitué en C-3(réaction de *Wittig*)nous avons synthétisé des sucres ramifiés des types A et B.

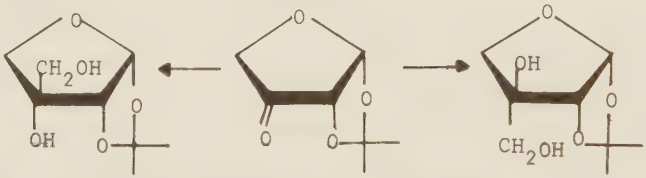


type A



type B

Les sucres ramifiés de type A ,que nous avons préparés,sont des homologues supérieurs de l'apiose qui est l'un des premiers sucres ramifiés de type A connus.Ce travail est parallèle à celui de *J.Tronchet*{41} sur le tetrosulose.

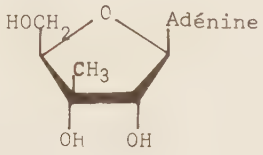


Hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène -1,2-α-*D-érythro*-furannose

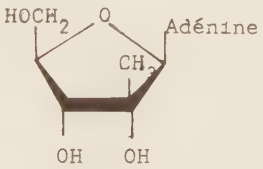
Hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-*L-thréo*-furannose

Alors qu'il est prévisible que les nucléosides formés avec nos sucres ramifiés de type B seraient tout à fait inactifs(absence d'hydroxyle en C-3' et en C-5'),ceux synthétisés à partir de nos sucres ramifiés de type A,homologues de l'apiose qui est lui-même un isomère de position du ribose,pourraient éventuellement révéler des propriétés biologiques intéressantes.

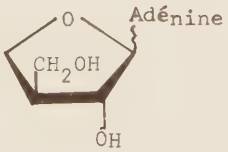
Ce travail ne constitue pas le premier exemple décrit de synthèse de nucléosides à sucres ramifiés:en effet,en 1966 déjà, *Walton et coll.* {42} synthétisaient la C méthyl-3'-adénosine,active biologiquement.



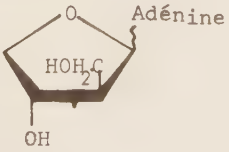
Ce corps est en fait un bio-analogue direct de la cordycépine car la présence d'un groupement méthyle en C-3' confère à l'hydroxyle devenu tertiaire des propriétés chimiques et biologiques différentes de celles d'un hydroxyle secondaire et proches de celles d'un hydrogène.*Walton et coll.*préparèrent aussi la C méthyl-2'-adénosine.



Reist et coll.{44-45} décrivirent la synthèse des isomères α et β des désoxy-3'-C hydroxyéthyl-3'-(I)et désoxy-2'-C hydroxyéthyl-2'-*érythro*-furannosyl-adénine(II).



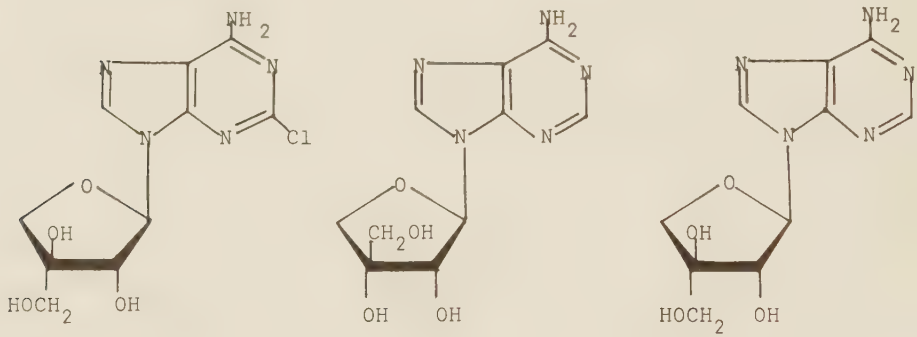
I



II

Rosenthal et coll.{46-49} préparèrent un grand nombre de nucléosides à sucres ramifiés;nous pouvons citer la [désoxy-3'-C (2'-hydroxyéthyl)-3'-β -D-*allo*furannosyl] -9-adénine, la [désoxy-3'-C(2'-hydroxyéthyl)-3'- β-D-*ribo*furannosyl] -9-adénine,les [désoxy-3'-C méthyl-3'- β -D-*allo* et *ribo*furannosyl] -9-adénine ainsi que les [désoxy-3'-C hydroxyéthyl-3'-β(et α)-D-*allo* et*ribo*furannosyl] -9-adénine.

En 1969,*Perini,Carey et Long*{50}décrivirent la synthèse de l'(hydroxyméthyl-3'- α -L-thréo furannosyl)-9-chloro-2-adénine(I). En 1970,*J.Tronchet*{41} synthétisa l'hydroxyméthyl-3'-β -D-éry-~~thro~~furannosyl-9-adénine (II) puis l'hydroxyméthyl-3'- α -~~L-thréo~~-furannosyl-9-adénine (III).



I II III

Parmi les autres types de nucléosides à sucre ramifié,relevons ceux porteurs de sucres ramifiés pyranniques(*Jones*,1968, 1969{51-52},*Rosenthal et coll.*{53}),ceux porteurs de sucres furanniques à groupements nitro,cyano ou aminométhyl en C-2' et C-3' (*Rosenthal*{54},*Lichtenthaler*{55}),ceux qui ne portent plus la ramification sur le cycle furannique mais par exemple en C-5(*Nutt et Walton*{56-57},*Harper et Hampton*{58}),ceux enfin qui sont formés à partir de sucres ramifiés aminés(*Yanagisawa*,1971{59})..

Pour avoir plus de renseignements sur ces séries,il convient de se référer à la thèse de Mme *J.Tronchet* {60} .

I. 3. MODE D'ACTION DES NUCLEOSIDES

Ces composés sont des analogues structuraux des nucléosides naturels qui entrent dans les acides nucléiques(RNA ou DNA),ou dans certains coenzymes(NAD).

La synthèse de milliers de corps et la détermination de leurs activités biologiques ont permis de comprendre les détails de leur mécanisme d'action :

- soit l'antimétabolite se fixe sur un site actif d'enzyme,empêchant la formation du complexe substrat-enzyme;suivant sa nature,un nucléoside peut inhiber une ou plusieurs enzymes.En général,les nucléosides doivent être convertis en nucléotides pour pouvoir exercer leur action.
- soit l'analogue sera incorporé dans les acides nucléiques sous forme de nucléotide.L'incorporation dans le DNA peut conduire à des erreurs dans les processus de réplication et de transcription.Comme il y a plusieurs types de RNA(ribosomal,de transfert,messager),le passage d'un analogue dans le RNA conduit à des interférences diverses dont la conséquence majeure est l'inhibition de la synthèse protéique et la libération de polypeptides anormaux.
- soit l'antimétabolite interférera avec les mécanismes de contrôle cellulaire.S'accumulant dans une cellule,il peut agir par contrôle en retour et inhiber la production d'enzymes,la croissance...etc.

Le mode d'action d'un analogue dépendra essentiellement de son métabolisme dans la cellule;il aura peu d'action s'il est substrat d'une enzyme catabolique et s'il est immédiatement détruit; par contre,il pourra jouer un grand rôle s'il est substrat d'une enzyme anabolique et"assimilé par la cellule".Il peut enfin inhiber la formation d'enzymes indispensables au métabolisme des acides nucléiques.

Si nous considérons les analogues de l'adénosine,les plus actifs sont ceux qui résistent aux désaminases{61}(sous son action l'adénosine est convertie en inosine dont l'activité est très réduite),aux phosphorylases{62}(qui scindent le nucléoside en base + sucre-1-P) et aux hydrolases (qui redonnent la base et le sucre).

Les enzymes anaboliques importantes quant à l'action des analogues sont les kinases qui transforment les nucléosides en nucléotides.

Shigeura et Sampson{63},travaillant sur les cellules d'ascites d'*Ehrlich*,montrèrent que pour qu'un analogue de l'adénosine,modifié dans la partie glucidique,soit phosphorylé sur l'hydroxyméthyle en C-5' il faut qu'il possède au moins un hydroxyle secondaire en C-2' ou C-3'.Cet hydroxyle peut à la rigueur être remplacé par un groupement amino. Un changement en C-1' (psicofuranine)empêche la phosphorylation.Celle d'un hydroxyle tertiaire(5'-diméthyladénosine) , ne peut se faire.

Enfin,la position C-3' est certainement un des points clefs: la présence d'un groupement amino en C-3' n'exclut pas la phosphorylation puisqu'aussi bien l'amino-3'-désoxy-3'-adénosine que l'aminonucléoside de la puromycine peuvent être phosphorylés. D'autre part,sachant qu'un méthyle en C-3' n'empêche pas la phosphorylation,il est intéressant d'étudier si un hydroxyméthyle en C-3' peut être phosphorylé au même titre qu'un hydroxyméthyle en

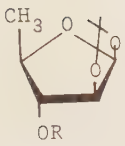
C-5'.Cette propriété serait intéressante car l'activité d'un analogue dépend souvent de sa faculté d'être phosphorylé et d'être ainsi incorporé dans les acides nucléiques.

Il ne faut toutefois pas exagérer cette importance car des corps comme la thréofurannosyl-adénine,l'érythrofurannosyl-adénine ou la psicofuranine ,bien que réfractaires à la phosphorylation,se sont révélés actifs.

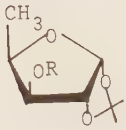
En fait,l'action d'un analogue ne peut se ramener à une action simple sur tel ou tel point du métabolisme mais souvent plutôt à plusieures actions à différents niveaux.

II. PREPARATION DE LA PARTIE GLUCIDIQUE DES NUCLEOSIDES

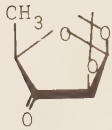
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.1.



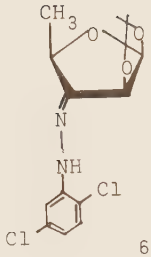
1 R = H
2 R = Ac



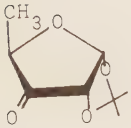
3 R = H
4 R = Ac



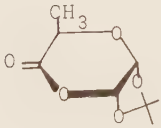
5



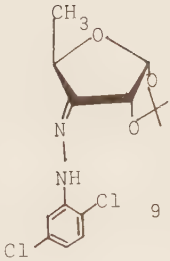
6



7

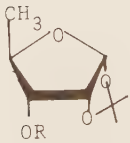


8

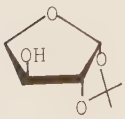


9

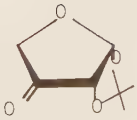
10 R = H
11 R = Ac



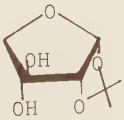
12 R = H
13 R = Ac



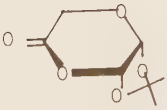
14



15



16

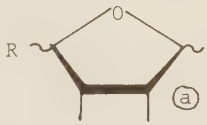


17

II. 1. PREPARATION ET PROPRIETES DES DESOXY-5-O-ISOPROPYLIDENE-1,2-PENTOFURANNOSUL-3-OSE ET DU O-ISOPROPYLIDENE-1,2-TETROFURANNOSUL-3-OSE

II.1.1. Généralités

Dans un premier stade nous nous proposons de décrire la synthèse de sucres aminés ou ramifiés en C-3,de structure furannique proche de celle du ribose et ne possédant pas d'hydroxyle en C-5:



R = CH_3 ou H

Pour obtenir ce type de composés nous utilisons comme intermédiaires de synthèse des composés hybridés sp^2 en C-3 :

Nous pouvons donc partir indifféremment de l'un ou de l'autre épimère hydroxylé en C-3.La littérature révèle que des quatre désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-pentofurannoses seuls les désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-arabino 1 et xylo-furannoses 3 ont été synthétisés.De même pour les tetroses seul l'O-isopropylidène-1,2-thréofurannose 14 a été préparé.

Pour obtenir par la suite une configuration répondant à la structure générale a,il est avantageux de partir des désoxy-5-

O-isopropylidène-1,2-L arabinose et D xylose pour les composés dans lesquels R $=CH_3$ et de l'O-isopropylidène-1,2-L thréose pour le composé dans lequel R =H.

En raison soit de leur facilité d'obtention,soit du coût des produits de départ,nous avons également beaucoup travaillé dans les séries D arabinose et D thréose.

L'introduction d'un groupement carbonyle dans un sucre a été réalisée pour la première fois par *Fischer*,en 1888,qui synthétisa le D-*arabino*-hexosul-2-ose,par hydrolyse acide de la phenylosazone du D glucose {64} .Des méthodes d'oxydation directes du groupement hydroxyle secondaire enC-2 permirent la synthèse des osones avec de bons rendements{65-66}.L'oxydation($NaIO_4$,$Pb(OAc)_4$, O_3)de dérivés d'aldoses conduisit à de nombreux autres aldocétoses {67}.Avec la mise au point de méthodes d'oxydation plus douces(P_2O_5-DMSO {68},RuO_4 {69},dicyclohexylcarbodiimide,H_3PO_4, DMSO {70-71},CrO_3-pyridine {72})l'accès aux aldocétoses est devenu plus aisé{73,revue}.

Nous basant sur les observations faites et les résultats,obtenus dans notre laboratoire,{74-76},relatifs au di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α-*D-ribo*-hexofurannosul-3-ose et son épimère en C-4 de configuration *xylo* nous écartons les méthodes utilisant le PtO_2,le CrO_3 ou le mélange CrO_3-pyridine.

De même nous renonçons à la méthode d'oxydation de *K.Onodera* {77}(oxydation au DMSO en présence d'un électrophile activateur) et à celle de *Moffatt*{70-71}(DMSO,DCC,acide);en effet,ces procédés fournissent la cétone avec un rendement inférieur et ne sont possibles que dans certaines séries pour des raisons stériques.

Nous choisissons la méthode au tetraoxyde de ruthenium,réactif de choix pour l'oxydation des alcools secondaires en cétones {69,78-81}.Cet agent ne touche pas les groupements protecteurs telles les liaisons glycosidiques,les liaisons esters et les liaisons acétaliques.Il permet l'oxydation de groupements hydroxyles directement fixés au cycle furannique.Toutefois,il peut donner

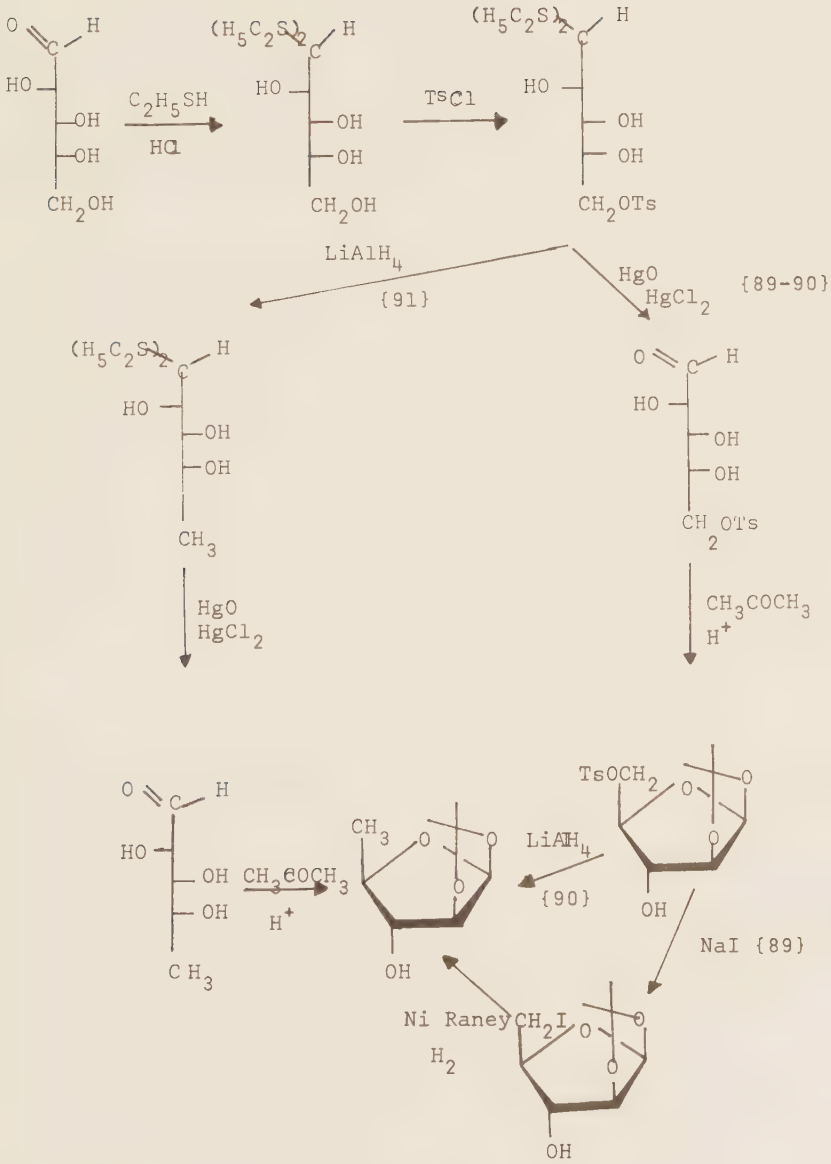
lieu à des phénomènes de superoxydation conduisant à de faibles quantités de lactones{82-85}.Les rendements sont,engénéral,excellents(70-85%).Outre l'inconvénient de donner des superoxydations,divers facteurs limitent cette méthode :

- dans certaines séries(arabinose et thréose)l'oxydation n'est possible que sur des quantités limitées de sucre(2-4g).Dans la série du thréose{84},avec des quantités supérieures à 4g,les résultats ont été décevants: formation d'iode lors de l'oxydation de grandes quantités de RuO_2,réactions non complètes,pertes considérables de RuO_2...
  Dans la série de l'arabinose,la présence d'une forte quantité de réactif dans le milieu amène la destruction presque complète du sucre hydroxylé de départ.
- le prix élevé du dioxyde de ruthénium.Bien que récupérable à 80% à la fin de la réaction,il s'altère peu à peu.Au lieu d'en utiliser un excès par rapport au produit à oxyder,il est possible d'opérer avec une quantité catalytique de dioxyde de ruthénium en présence de métapériodate de sodium{86-88}.Cette dernière technique limite considérablement la consommation du réactif mais n'a pas donné dans notre cas les résultats escomptés.

II.1.2. Préparation des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-arabinose et xylose

II.1.2.1. Formation des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-D et L-arabinose

Par des méthodes classiques on prépare facilement les désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-D ou L-arabinose depuis respectivement le D ou le L-arabinose :on bloque l'aldéhyde par formation d'un dithioacétal,tosyle l'alcool primaire,réduit ce groupement,démercaptale et forme le dérivé 1,2-O-isopropylidèné.La suite des opérations peut varier selon les auteurs et se schématise ainsi :


C2H5SH
HCl
TsCl
LiAlH4
{91}
HgO
HgCl2
{89-90}
CH3COCH3
H+
NaI {89}
Ni Raney
H2
{90}

Levene et Compton,1936 {89}mirent au point la méthode passant par l'0-tosyl -5-0-isopropylidène-1,2 qui est transformé en dérivé iodé puis réduit par H_2 en présence de nickel de *Raney*.Le rendement depuis l'arabinose de départ est d'environ 10%.

Mitra et Karrer,1955 {90} modifièrent ce processus en réduisant directement le dérivé tosylé par l'aluminohydrure de lithium. Le rendement est ainsi porté à 13%.

Zinner et coll.,1959 {91} préférèrent réduire d'abord le dithioacétal tosylé en 5,démercaptaler et former enfin l'isopropylidène. Le rendement global atteint 16%.

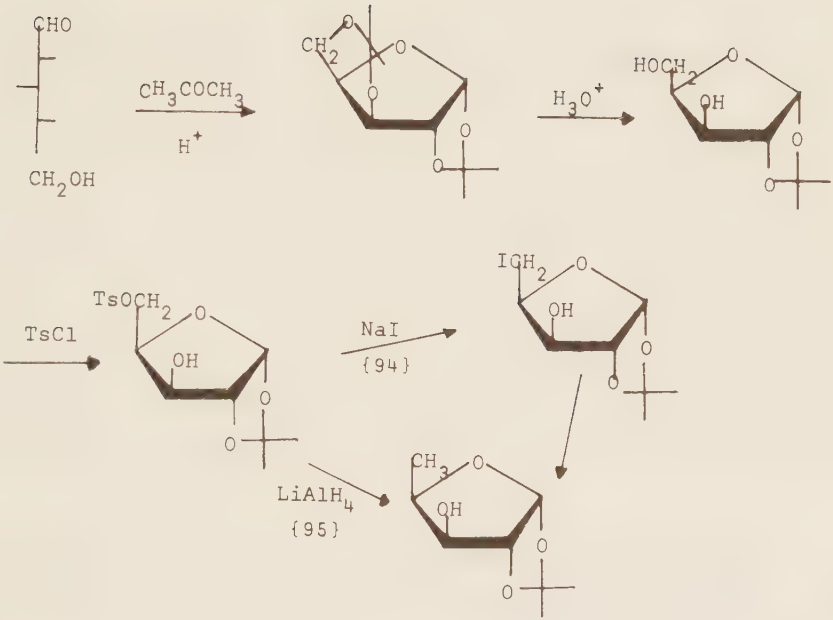
Comme le D arabinose est un peu moins cher que le L arabinose, nous avons utilisé pour nos essais le désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-D arabinose 1.

Dans le but de faciliter nos études structurales,nous avons synthétisé le dérivé acétylé 2 non encore préparé à notre connaissance.

II.1.2.2. Formation du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-D xylose 3

Le désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-D xylofurannose est préparé à partir du xylose selon le schéma suivant :

voir page suivante



Svanberg et Sjöberg,1923 {92}réalisèrent pour la première fois la synthèse des dérivés di-O-isopropylidène et mono-O-isopropylidène du xylose.

Levene et Raymond,1933 {93}préparèrent également ces composés.

Levene et Compton,1935 {94}synthétisèrent le dérivé 5-O-tosyl-remplacèrent ce groupement par un iode qu'ils réduisirent ensuite(H_2,nickel de *Raney*).La synthèse totale depuis le xylose s'effectue avec un rendement relativement faible(26%).

Karrer et Boettcher,1953 {95}préparèrent le même composé en réduisant directement le dérivé tosylé par l'aluminohy-

drure de lithium : toutefois le rendement est plus faible.

Levene et Compton, {94}firent également le produit O-acétylé en C-3(4)qu'ils caractérisèrent partiellement.

II.1.3. Synthèse des pentofurannosul-3-oses correspondants

L'oxydation(RuO_4)du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-arabinofurannose 1 conduit avec un rendement de l'ordre de 70% à la cétone 5 dont l'énantiomère L avait été préparé par *Dyer et coll.* {32}lors de sa synthèse du streptose.*Dyer* utilisa la technique du mélange DMSO-dicyclohexylcarbodiimide-phosphate de pyridinium;il ne donne pas de rendement.

Lors de cette réaction,outre la cétone 5 ($V_{RR}^{180^\circ}$=0,27)nous obtenons deux composés($V_{RR}^{180^\circ}$=0,12 et 0,1o).Ce sont là des produits de décomposition;en effet,une cétone purifiée par CGL préparative présente ces mêmes pics après un certain temps de stockage.

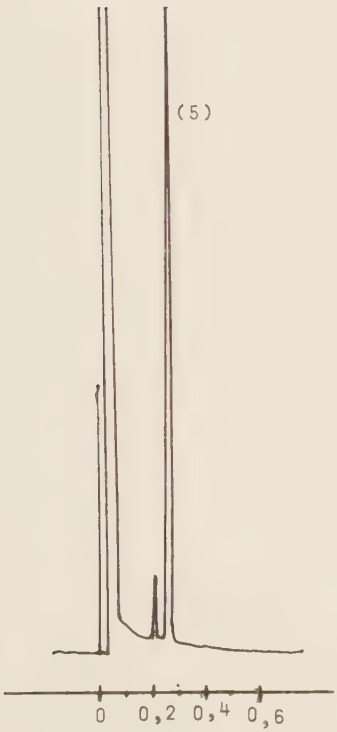
Un échantillon purissime de 5,obtenu par chromatographie gaz-liquide(CGL)préparative présente un pouvoir rotatoire de -26°, sensiblement différent(en valeur absolue)de celui décrit {96}pour son énantiomère(+ 76°).

L'oxydation se fait sur de petites quantités de sucre(2,0g au maximum);la présence d'un fort excès de réactif conduit à une dégradation totale de la molécule en petits fragments volatils.La réaction se fait à 0°(dans la glace)et est terminée en quelques minutes.On n'observe pas la formation de lactones,sous-produits habituels de ces réactions d'oxydation,qui correspondent à l'insertion d'un atome d'oxygène entre C-2 et C-3.De telles insertions lors de l'oxydation de dérivés de sucres par RuO_4 ont déjà été notées {82-85}.

Le désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose 3 est également facilement oxydé(RuO_4)en la cétone cristalline 7(F.39-41°, rendement 81%).Outre le *céto*sucre attendu 7 nous obtenons la lactone 8 dont la structure est établie sur la base de son SM(173, M^+-Me) et de son spectre de RMN(système AB,H-C1 et H-C2:l'insertion d'oxygène entre C-2 et C-3 a pour effet de déblinder considérablement H-C2).On obtient cette lactone avec un rendement variant entre 10 et 20%;sa caractérisation se fait sur un échantillon purissime obtenu par CGL.

Fig. 1. *Chromatogrammes des* cétosucres *5 et 7.*

a) cétosucre *5*



b) cétosucre *7*

Conformément aux observations de *Paulsen et coll.*{97},qui, travaillant sur des systèmes bicycliques de type 1,4:3,6 dianhydro-hexitols,montrèrent que seuls les groupements hydroxyles *endo* sont facilement oxydés,nous avons observé que l'hydroxyle en C-3 du sucre de configuration *arabino* est beaucoup plus réactif vis à vis de RuO_4(quelques minutes à 0°)que celui du sucre de configuration *xylo*(90 minutes à température ordinaire).

Les *céto*sucres 5 et 7 sont facilement distinguables par RMN puisque seule la cétone *érythro* 7 donne lieu à une constante de couplage $^4J_{2,4}$.Ce couplage existe dans tous les furannoses portant un O-isopropylidène-1,2 dont C-3 est hybridé sp^2 et dont la configuration de H-C4 est *endo* alors qu'elle n'existe dans aucunde leurs épimères en C-4(H-C4,*exo*).La détermination de ce paramètre du spectre constitue une technique utile pour la détermination de la configuration des molécules de cette série{98} (voir II.6.3.).

Fig. 2 et 3 : voir pages suivantes

Fig. 2. *Spectre de RMN. de 5 (60 MHz, $CDCl_3$).*

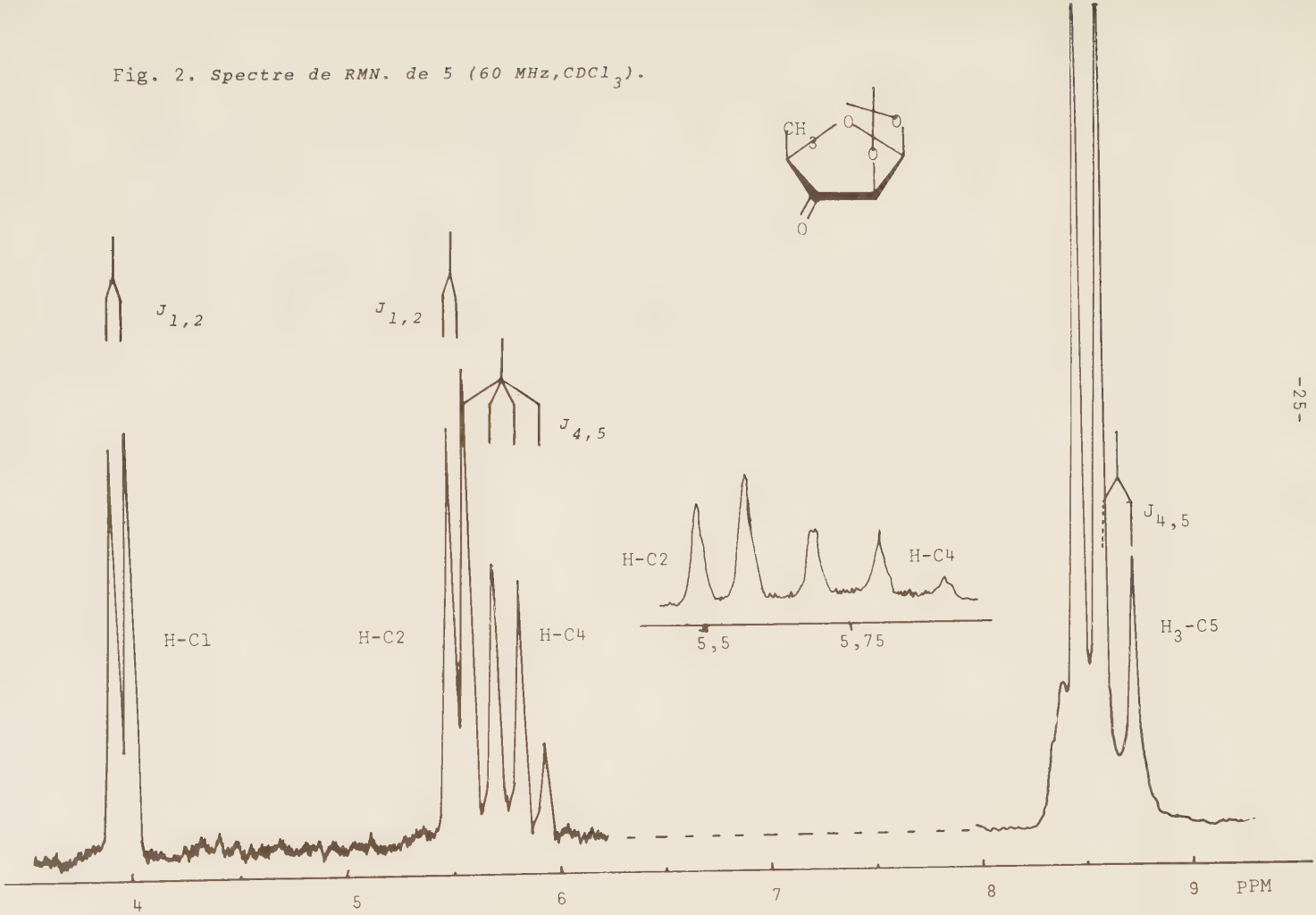
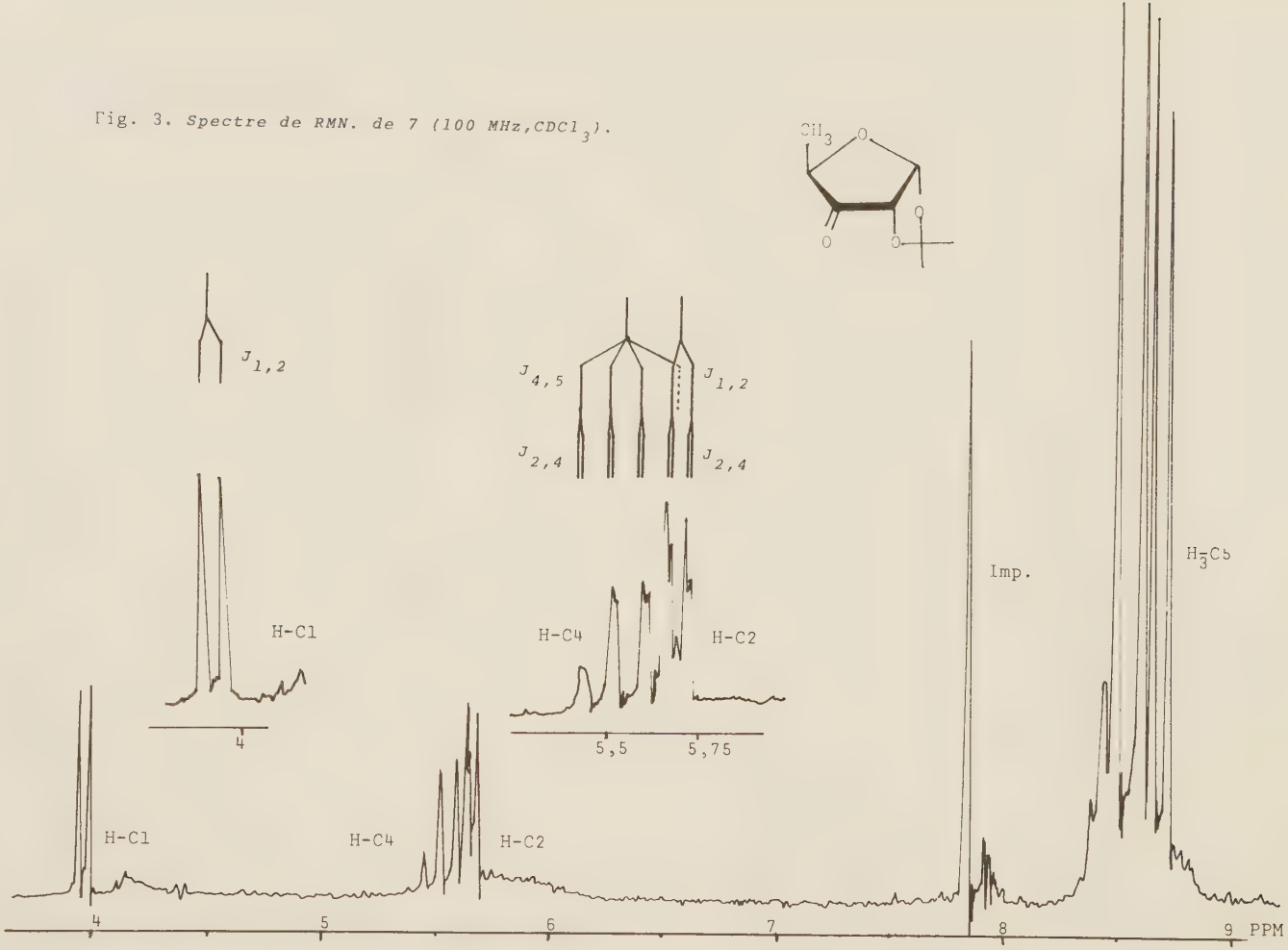


Fig. 3. *Spectre de RMN. de 7 (100 MHz, $CDCl_3$).*



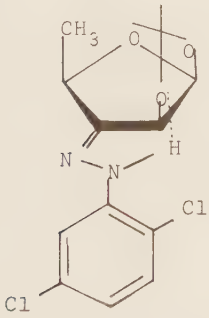
Les SM des *cétosucres* 5 et 7 présentent de nombreuses ressemblances.

A partir de 5,selon la technique habituelle,nous avons préparé la dichloro-2,5-phenylhydrazone 6 qui après recristallisation possède un point de fusion de 136-137°.

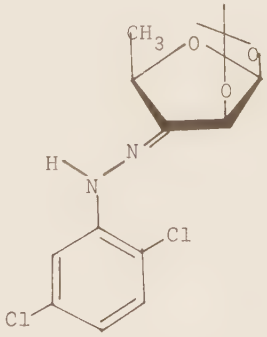
En solution dans le $CDCl_3$,un seul des deux isomères géométriques possibles est visible par RMN.

A partir de 7,nous obtenons de manière identique l'hydrazone 9 de point de fusion 134-136°.Dans ce cas également,en solution chloroformique,un isomère est très nettement prépondérant.

En se basant sur les travaux de *Karabatsos* {99}et certains travaux du Laboratoire{100} ,et en considérant nos valeurs élevées pour τ NH nous pouvons supposer que ce très faible déblindage provient du fait que le NH est en position *trans* par rapport à C-2 et qu'il n'existe pas de liaison hydrogène entre le groupement NH et un oxygène du cycle dioxolanne.Une telle liaison a été souvent mise en évidence dans des hydrazones de sucres.



isomère *cis*
(*syn* C-2)



isomère *trans*
(*anti* C-2)

Les valeurs trouvées au Laboratoire pour des composés voisins {75,84} appuient ces suppositions.

La constante de couplage $^4J_{2,4}$ permet de distinguer les hydrazones 6 et 9.

II.1.4. Réactions d'hydratation et de réduction de ces cétosucres

II.1.4.1. Réactions d'hydratation

Les *céto*sucres 5 et 7 diffèrent par leur facilité d'hydratation, plus prononcée pour 7 que pour 5 qui y est pratiquement réfractaire.

En IR. ,alors que la cétone 5 pure ne présente pas de stretching νOH,l'osulose 7 révèle une forte absorption correspondant à νOH.Cette dernière cétone est donc en partie hydratée.Par CGL, les deux composés 5 et 7 purs ne donnent qu'un pic ce qui prouve qu'il ne s'agit pas d'un produit secondaire.Par distillation de 7 brut nous obtenons relativement facilement le produit anhydre cristallisé (F.39-41°).

Slessor et Tracey {101} ont montré que les hydrates des di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α-D-*ribo* et -α-D-*xylo*-hexofurannosul-3-oses établissaient en milieu non polaire(CCl_4) des liaisons hydrogène intramoléculaires entre leur(s) hydroxyle(s) et leur(s) cycle(s) dioxolanne(s),et ont attribué à ce phénomène la plus grande aptitude à l'hydratation du *céto*sucre de configuration *ribo*,l'hydrate de configuration *ribo* étant susceptible de former deux liaisons hydrogène alors que son épimère *xylo* n'en peut établir qu'une.

Le fait que 7,qui comme le *céto*sucre *ribo* présente une disposition *trans* de ses substituants en C-2 et enC-4,est plus facilement hydratable que 5,analogue du *céto*sucre *xylo*,alors même que ces deux composés(5 et 7)ne portent pas d'oxygène en C-5 indique que la formation de liaisons hydrogène n'est pas le seul facteur qui

favorise ce phénomène d'hydratation(cf. {102}).

De même *J.M.Bourgeois* {76} montra que le gain de stabilité obtenu par deux liaisons hydrogène semble insuffisant à expliquer la grande résistance du dérivé *ribo* à la déshydratation.

D'autre part,l'0-isopropylidène-1,2-α-D ou L-*glycéro*-tétrosulo-3-furannose décrit par plusieurs auteurs {83-84,103-105} a été isolé sous forme anhydre{15}et sous forme de *gem*-diol{16}.Cet aldocétose ne possédant pas de groupement isopropylidène en 5,6,le gem-diol dérivé devrait donc être peu stable si cette stabilité était exclusivement dûe aux liaisons hydrogène.

Outre la formation de liaisons hydrogène,la plus grande tendance qu'ont ces furannosul-3-oses à rehybrider sp^3 leur carbone C-3 joue également un rôle important et est un des facteurs qui conditionnent ce phénomène d'hydratation.

La cétone 7(*érythro*)a donc une plus grande tendance à se rehybrider sp^3 que 5(*thréo*).Cette propriété est confirmée d'une part par les conditions nécessaires pour leur obtention respective,d'autre part par leur aptitude à réagir en présence de nucléophiles.

Il faut noter toutefois que l'importance de l'hydratation de 7 est moindre que celle de l'hexofurannosul-3-ose *ribo*.Nous n'avons, en effet, pas isolé l'hydrate pur.

Le spectre de RMN de 7 dans $CDCl_3$ saturé par D_2O est sensiblement modifié : le degré d'hydratation est déterminé facilement en comparant l'intégration des signaux H-Cl de 7(τ=3,83)et de son hydrate(τ =4,07).A l'équilibre à 35°,l'hydratation est de l'ordre de 20%.

II.1.4.2. Réduction des *cétosucres*

Les désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-pentofurannoses de configuration *lyxo* ou *ribo* n'ayant pas à notre comaissance été décrits, nous en avons réalisé la synthèse par réduction respective des *cétosucres* 5 et 7 à l'aide d'hydrures complexes.

Alors que la réduction de 7 par le borohydrure conduit spécifiquement à 12,la même réaction effectuée sur 5 conduit à un mélange de 10(90%) et de 1(10%).

Par contre,lorsqu'on réduit 5 à l'aluminohydrure de lithium la réaction est stéréospécifique et l'on obtient exclusivement 10.

Nous avons montré(voir II.6.2)que les désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-furannoses portant un groupement méthylène substitué en C-3 adoptaient une conformation voisine de ^{1}E sauf lorsque le substituant du groupement méthylène était volumineux,ceci,semble-t-il, indépendamment de l'électronégativité de ce substituant.

Il est probable que les *cétosucres* 5 et 7 existent dans cette même conformation ^{1}E(selon le formalisme proposé par *Stoddart* (108)). Dans ces conformations l'accès aux deux faces diastéréotopiques de ces composés est d'une difficulté très inégale,la plus grande différence étant rencontrée dans les composés de configuration βD *thréo*. Or,ce sont les composés possédant cette configuration qui réagissent le moins stéréosélectivement avec le borohydrure.

Ceci semble indiquer que la stéréosélectivité n'est pas soumise exclusivement à un contrôle par un état de transition ressemblant aux réactifs,mais qu'un certain contrôle par les produits finals se manifeste également.

D'autres facteurs que l'accessibilité différente des faces d'une double liaison juxtacyclique >C=X doivent jouer un rôle important dans le contrôle stérique de la réaction,en particulier l'ordre de succession des évènements élémentaires qui conduisent aux produits finaux,une attaque préalable sur X par exemple permettant à la molécule par le jeu d'une rehybridation sp^3 précoce du carbone d'évoluer vers l'un ou l'autre des deux états de transition conduisant aux deux produits finaux épimères.

Un autre facteur potentiellement important est le facteur stéréoélectronique,les paires d'électrons des oxygènes acétaliques de ces composés pouvant interdire l'approche d'un nucléophile à caractère anionique.

Les composés réduits ont été acétylés pour donner les composés 11 et 13.

Nous disposons ainsi des quatre désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-pentofurannoses 1,3,1o,12 et de leurs dérivés 3-0-acétylés 2,4,11, 13 : un tableau des constantes de couplage observées permet de mieux se rendre compte des différences observables par RMN.

Tableau 1. *Constantes de couplage(en Hz)des désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-pentofurannoses*

Composé	Configuration	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$
1	β D *arabino*	3,9	0,6	2,6
2	β D *arabino*	3,8	0,6	1,7
3	α D *xylo*	3,8	0	2,5
4	α D *xylo*	3,8	0	3,0
10	β D *lyxo*	4,2	6,0	≃6,0
11	β D *lyxo*	4,0	5,5	5,9
12	α D *ribo*	4,2	4,8	8,6
13	α D *ribo*	4,0	4,0	9,0

Les conformations de ces composés seront vues plus en détail sous II.6.2.,mais on voit dès à présent que des attributions de configuration peuvent être faites sur la base de ces trois constantes de couplage.

II.1.5. Préparation des O-isopropylidène-1,2-α-D(et L)*glycéro* tétrofurannosul-3-oses(15).

Ce tétrosulose a été synthétisé pour la première fois par *Jones et coll.*{87} mais incomplètement caractérisé.*Carey et coll.* {104} l'ont isolé.Il a été décrit récemment par *Overend et coll.* {80-81} ainsi que *J.Tronchet* {84}.Il est préparé depuis l'O-isopropylidène-1,2-α-D(ou L) thréofurannose 14.

Il est facile de synthétiser le D ou L thréose par des méthodes classiques à partir du D galactose {107} ou du L arabitol {107-108} formé par réduction au $NaBH_4$ du L arabinose selon la technique proposée pour la synthèse du galactitol{109}.

Le thréose est facilement bloqué en 1,2 sous forme furannique en formant un acétal cyclique.

Pour l'oxydation,alors que *Parikh et Jones* {87} utilisèrent des quantités catalytiques de dioxyde de ruthénium,les autres auteurs{104,80-81} préférèrent l'usage d'un fort excès de RuO_4. *J.Tronchet* {84}apporta des modifications aux techniques habituelles en utilisant comme solvant du CH_2Cl_2 plus volatil que le CCl_4, en oxydant le RuO_2 en milieu biphasique(CH_2Cl_2-eau),en séchant le CH_2Cl_2 contenant le RuO_4 avant de le mettre en réaction.

L'oxydation est rapide(15-20 minutes),le rendement est d'environ 75%.

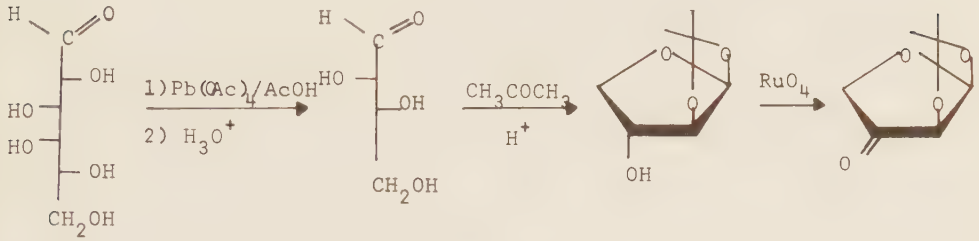
Outre la cétone 15,on observa la présence du *gem*-diol(ou cétone hydratée)16 et de la lactone 17.

La cétone non hydratée a été isolée par CGL.

Ce cétosucre réduit par $NaBH_4$ conduit de façon spécifique au sucre hydroxylé de configuration *érythro*.

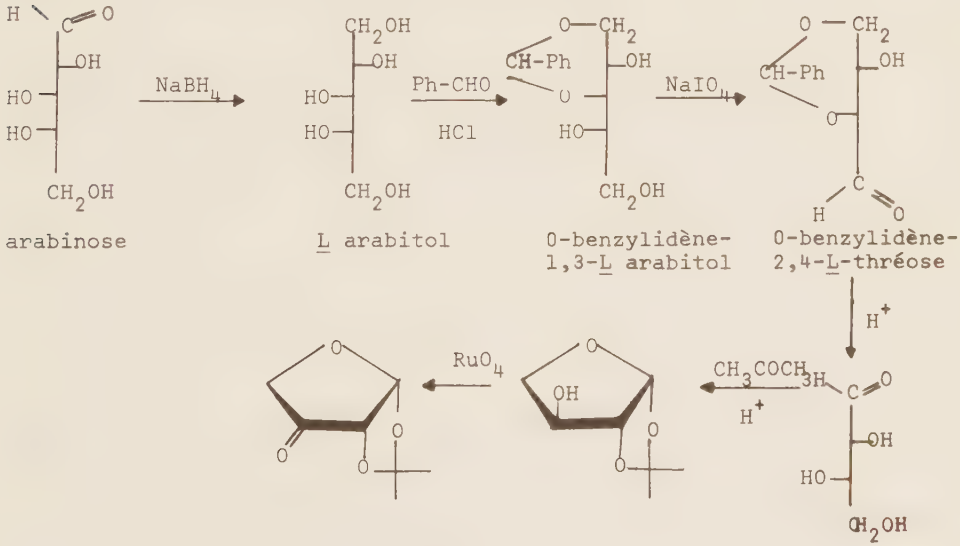
Nous pouvons représenter par des schémas l'obtention de ces uloses :

- *0-isopropylidène-1,2-α-L-glycéro-tétrofurannosul-3-ose*



D galactose D thréose

- *0-isopropylidène-1,2-α-D-glycéro-tétrofurannosul-3-ose*



L arabinose L arabitol 0-benzylidène-1,3-L arabitol 0-benzylidène-2,4-L-thréose

L thréose

Comme le D thréose est plus facilement obtenu que le L thréose et qu'on le synthétise à partir d'un sucre relativement bon marché,nous avons mis au point nos synthèses à partir de ce substrat.

II.1.6.Partie expérimentale

Généralités:les évaporations ont été effectuées sous pression réduite en dessous de 40°C.Les F.ont été déterminés sous microscope sur platine chauffante Leitz.Les CCM.analytiques ont été effectuées sur plaques de 7,5x2,5 cm,recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de "Silicagel HF Merck",distance de migration 5 cm;la révélation se fait en général par lampe UV, puis par le réactif phosphomolybdique sulfurique(préparé en mélangeant 50 gr de molybdate d'ammonium,50 ml d'acide phosphorique,50 ml d'acide sulfurique et en portant la solution à un litre avec H_2O);parfois elle se fait à l'aide d'un réactif spécifique:permanganate de potassium(0,05 % dans de l'eau),ninhydrine,dinitrophenylhydrazine,periodate-benzidine...Les CCM.préparatives ont été réalisées sur plaques de 20x20 ou 20x40 cm recouvertes d'une couche de 1 ou 2 mm d'épaisseur de"Silicagel HF Merck".

Pour les CGL.analytiques nous avons utilisé un chromatographe *Perkin-Elmer F_{11}* muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne de 1,8 m,diamètre 3 mm garnie de néopentylglycolsébacate 5% sur chromosorb G 80-100 mesh.Les volumes de rétention relatifs V_{RR} ont été établis par comparaison avec le volume de rétention du di-O-isopropylidène-1,2:5,6-α-D-glucofuranose(V_{RR}=1)utilisé comme étalon interne.Les CGL. préparatives ont été effectuées sur *Perkin-Elmer F_{21}* équipé d'une colonne de 4,5 m,diamètre 8 mm,garnie de néopentylglycosébacate 5% sur chromosorb W 60-80 mesh.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur *Perkin-Elmer 141*.

Les spectres de masse(SM.,m/e(abondance relative)ont été réalisés sur *Varian CH 4 MAT*, par le Dr. *B.Wilhalm(Firmenich et Cie Genève)* que nous remercions vivement,et sur *Varian SM 1B* dans les services du Professeur *A.Buchs(Ecole de Chimie,Genève)*auquel nous exprimons notre reconnaissance.

Les spectres IR. ont été effectués sur *Perkin-Elmer 157*(λ_{max} en µm, pastilles de KBr pour les solides,films pour les liqui-

des).Nous donnons tout d'abord les valeurs des vibrations caractéristiques de la molécule,puis celles des 10 premiers pics dans l'ordre des intensités relatives décroissantes.

Les spectres UV.(λ_{max} en nm,(ε))ont été réalisés sur *Unicam SP 800.*

Les spectres RMN. à 60 MHz ont été enregistrés sur *Perkin-Elmer R 12* muni de l'accessoire de double résonance.Les déplacements chimiques sont donnés dans l'échelle τ et les spectres mesurés à 35° sur des solutions(10-20%)dans $CDCl_3$(sauf indication contraire)contenant du Me_4Si(τ=10,00)comme étalon interne. Dans la règle,les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre(1 Hz=0,45 cm).L'interprétation des spectres est du premier ordre.Les attributions sont,si nécessaire, vérifiées par double résonance. Nous utilisons les abréviations suivantes: s= singulet, d=doublet, t=triplet...m=multiplet, p=proton.Les spectres de RMN. à 100 MHz et à 220 MHz ont été mesurés sur des appareils *Varian HA 100 XL 100 et HR 22o* soit par les services du Professeur *W.Simon(EPF Zürich)*soit par ceux du Dr.*A.Bürger* auxquels nous exprimons notre gratitude.Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr.*K.Eder(Ecole de Chimie,Genève)*que nous remercions sincèrement.

Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose(1).

-Préparé selon{90}$V_{RR}^{180°}$=0,26.F.82,5-83,5°(Litt.{90} 83-84°). $\{\alpha\}_D^{23}$= -13,2°(c=1,2,$CHCl_3$)(Litt.{90} -13,1°($CHCl_3$)).RMN.(100 MHz) τ =4,13,d,1p.,$J_{1,2}$=3,9 Hz(H-C1) ; τ =5,47,dt,1p.,$J_{2,3}$=$J_{2,4}$ 0,6 Hz (H-C2) ; τ =5,91 qd,1p., $J_{3,4}$=2,6 Hz, $J_{4,5}$=6,5 Hz(H-C4) ; τ =5,95, m,1p.(H-C3) ; τ =6,90,s,1p.(OH) ; τ =8,47 et 8,65,2 s,2x3p.(CMe_2); τ =8,60,d,3p.(H_3-C5). SM. :59(100,0),43(46,6), 99 (33,9),159(24,4 M^+-15),103(20,7),58(14,7),28(13,2),71(8,4),41(6,6),31(6,6).

O-Acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose(2).

-On abandonne 14h à 20° une solution de 100 mg(0,6 mmole) de 1

dans un mélange de 10 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride acétique.Le milieu réactionnel est alors jeté sur 100 ml de glace.On extrait par 3x 30 ml de $CHCl_3$,lave à 0° la phase organique(HCl N puis $NaHCO_3$ 10%),la sèche($MgSO_4$) et évapore les solvants.Le résidu soumis à une CCM.préparative(AcOEt-hexane 1:2) abandonne 92 mg(71%) de 2.Rf=0,55(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{180^o}$=0,18. Sirop $\{\alpha\}_D^{23}$= -12,90(c=3,1 $CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{film}):pas de νOH,5,68 μ (νC=O) 3,39, 8,08, 7,23, 5,68, 9,69, 9,28, 8,54, 6,71, 9,05, 8,89. RMN.(60 MHz) : τ =4,10,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-Cl) ; τ =5,07,dd,1p.,$J_{2,3}$=0,6 Hz $J_{3,4}$=1,7 Hz(H-C3); τ =5,41,dd,1p.(H-C2) ; τ =5,79, qd,1p., $J_{4,5}$= 6,8 Hz(H-C4) ; τ =7,91,s,3p.(Ac) ; τ =8,43 et 8,67,2s,2 x3p.(CMe_2); τ =8,54,d,3p.,(H_3-C5). SM. : 43(100),99(40,8),201(18,4,M^+-15),59 (17,1),101(12,2),71(6,9),141(5 ,4),69(4,9),127(4,6),85(4,0). $C_{10}H_{16}O_5$(216,2) Calc. 55,61 H 7,47% Tr. C 55,84 H 7,65%.

Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose(3).

- Préparé selon {95} $V_{RR}^{180^o}$=0,27.F. 68-69°(Litt.{95} 71-72°).$\{\alpha\}_D^{22}$= -20,7°(c=1,5,$CHCl_3$) (Litt.{95} -18,2°($CHCl_3$)). RMN.(60 MHz) : τ =4,07,d,1p., $J_{1,2}$=3,8 Hz(H-Cl) ;τ =5,44,d,1p.(H-C2); τ =5,65,qd, 1p., $J_{3,4}$=2,7 Hz, $J_{4,5}$=6,3 Hz(H-C_4) ; τ =5,98,dd,1p., $J_{3,OH}$=6,0 Hz(H-C3) ; τ =5,56,d,1p., échangeable avec D_2O(OH) ; τ =8,51 et 8,69,2s,2 x 3p.(CMe_2) ; τ =8,70,d,3p.(H_3-C5). SM. : 159(100,0,M^+ -15),43(72,2),59(71,1),99(63,5),58(51,2),57(39,1),103(36,5),28 (28,9),71(2o,8),55(16,6).

O-Acétyl-3-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose(4).

-Obtenu selon la technique décrite pour 2.Composé déjà partiellement décrit {95}. $V_{RR}^{180^o}$=0,18. Sirop $\{\alpha\}_D^{23}$ =+16°(c=1,5,$CHCl_3$) (Litt. +2,5°($CHCl_3$)). RMN.(60 MHz) : τ =4,06,d,1p., $J_{1,2}$=3,8 Hz (H-Cl); τ =4,83,d,1p., $J_{3,4}$=3,0 Hz(H-C3) ; τ =5,43,d,1p.(H-C2) ; τ =5,53,qd,1p., $J_{4,5}$=6,3(H-C4) ; τ =7,89,s,3p.(Ac) ; τ =8,49 et 8,69,2s,2 x 3p.(CMe_2) ; τ =8,76,d,3p.(H_3-C5). SM. : 43(100,0), 201(48,9,M^+-15),99(48,9),101(42,1),59(20,7),69(9,8),100(6,6),

129(6,2), 85(5,8), 71(5,4).

*Désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-*β-D-thréo-*pentofurannosul-3-ose*(5).

-A une solution de RuO_4 dans CH_2Cl_2 préparée selon {74} à partir de 2,4 g de RuO_2 et maintenue à 0° on ajoute une solution de 1g (5,7 mmoles) de 1{90}dans 1o ml de CH_2Cl_2.Après 3o min.le milieu réactionnel est additionné de 1 ml d'i-PrOH puis filtré. Par évaporation du solvant on obtient 0,74 g(75%) d'un sirop homogène par CCM.(Et_2O) mais contaminé par des traces de RuO_2. Sa distillation(100-120°/5.10^{-2} Torr)fournit 0,68 g(69%)de 5, homogène par CCM. et CGL..Pour se prémunir contre une éventuelle hydratation,l'échantillon analytique a été isolé par CGL.préparative. Rf=0,70(Et_2O). $V_{RR}^{180^o}$=0,27. Sirop.$\{\alpha\}_D^{24}$=-26,3^o(c=1,8, $CHCl_3$). UV.(EtOH)204,5(280).IR.(λ_{max}^{film}): pas de νOH,5,65(ν C=O), 7,25 et7,31(CMe_2) 9,56, 5,65, 9,05, 8,64, 8,23, 14,71, 7,31, 7,25, 10,13, 11,46; RMN.(6o MHz) :τ=3,96,d,1p., $J_{1,2}$=4,4 Hz(H-C1); τ =5,54,d,1p.(H-C2) ; τ=5,75,q,1p.,$J_{4,5}$=7,2 Hz(H-C4) ;τ =8,47 et 8,57,2s,2x 3p.(CMe_2);τ≈ 8,52,d,3p.(H_3C5). SM. : 43(100),85(66,1), 100(64,5),71(63,7), 28(37,0), 59(33,1),86(2o,1),56(19,9),157 (16,9,M^+-15),115(15,1,M^+-57),...172(M^+).

$C_8H_{12}O_4$(172,1o) Calc.C 55,87 H 7,03%. Tr.C 55,94 H 7,08%.

*Dichloro-2,5-phénylhydrazone du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-*β-D-thréo-*pentofurannosul-3-ose* (6).

-A une solution de 0,4 g(2,3 mmoles) de 5 dans 7ml de MeOH,on ajoute 0,45g(2,5 mmoles) de dichloro-2,5-phénylhydrazine.Après un reflux de 90 min.,on filtre,évapore à sec le solvant et reprend le résidu par 2ml d'EtOH.On obtient 0,325g(48%) de cristaux de 6. Rf=0,83(AcOEt-hexane 1:2). F. 136-137°.$\{\alpha\}_D^{23}$=-315° (c=1,5,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 214(16.660),277(11.180),3o2(2080). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,00 μ (γNH),6,03μ (γC=N),6,24, 6,28, 6,62, 6,95μ (aryle),7,24 et 7,28μ (CMe_2)9,60,7,28, 7,24, 12,51, 9,19, 9,91, 11,29, 6,62, 11,34, 7,02 ; RMN.(60 MHz) : τ=1,24,s,1p.(NH) ;

τ=2,58,d,1p.,$J_{4',6'}$=2,5 Hz(H-C6');τ =2,82,d,1p.,$J_{3',4'}$=8,6 Hz (H-C3'); τ=3,27,dd,1p.(H-C4'); τ=4,11,d,1p.,$J_{1,2}$=4,5 Hz(H-C1); τ=4,83,d,1p.(H-C2); τ=5,33,q,1p.,$J_{4,5}$=6,3 Hz(H-C4);τ =8,44,d, 3p.(H_3-C5);τ =8,49 et 8,53,2s,2 x 3p.(CMe_2).

$C_{14}Cl_2H_{16}N_2O_3$ (331,30) Calc. C 50,80 H 4,87 Cl 21,42 N 8,46% Tr. C 50,75 H 4,86 Cl 21,34 N 8,53%.

*Désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-*α-D-érythro-*pentofurannosul-3-ose*(7).

-Le traitement de 3{95}par RuO_4 pendant 90 min. à 25° conduit à 7 avec un rendement de 81% après distillation. Rf=0,56(AcOEt-hexane 2:1). $V_{RR}^{180°}$=0,10. F. 39-41°.$\{\alpha\}_D^{23}$=+181,4°(c=1,6,$CHCl_3$). UV. ($CHCl_3$): 253(210). IR(λ_{max}^{KBr}) : 5,6μ (γC=O),7,25 et 7,27μ(CMe_2) 9,73, 9,30, 11,42, 5,64, 8,64, 8,21, 7,27, 7,25, 3,39, 7,95; RMN.(100 MHz) : τ=3,93,d,1p.,$J_{1,2}$=4,1 Hz(H-C1),τ =5,54,qd,1p., $J_{2,4}$=1,2 Hz,$J_{4,5}$=7,2 Hz(H-C4);τ =5,63,dd,1p.(H-C2);τ =8,48 et 8,59, 2s, 2 x 3p.(CMe_2);τ =8,67,d,3p. (H_3-C5). SM.: 43(100),85 (34,4),100(32,5),71(26,3),58(26,3),29(10,0),44(8,8),115(8,1),30 (7,8),59(7,6)...172(M^+),157(M^+-15).

$C_8H_{12}O_4$ (172,1) Calc. C 55,80 H 7,0 % Tr. C 55,69 H 6,98 %.

Lactone 8.

-Obtenue(CGL.préparative) avec des rendements variant entre 10 et 20% lors de la préparation de 7. Rf=0,60(AcOEt-hexane 1:2,révélable par le réactif à l'hydroxylamine-$FeCl_3$[110]). $V_{RR}^{180°}$=0,22. Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$=+30,6°(c=0,7,$CHCl_3$) : 245(25). IR.(λ_{max}^{film}) : 5,65μ (νC=O),7,26 et 7,28μ (CMe_2)9,40, 5,65, 8,36, 8,58, 9,14, 8,92, 8,26, 7,26, 7,28, 7,92 ;RMN.(60 MHz) :τ =4,07,d,1p.,$J_{1,2}$=3,6 Hz (H-C1);τ =4,27,d,1p.(H-C2);τ =5,47,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,7 Hz(H-C4); τ =8,43 et 8,58,2 s, 2 x 3p.(CMe_2);τ =8,49,d,3p.(H_3-C5). SM. :43 (100,0),86(62,8),84(42,9),99(37,1),85(37,1),173(36,6,M^+-15),71 (36,6), 59(28,5),45(13,4), 145(12,9,M^+-43).

$C_8H_{12}O_5$ (188,2) Calc. C 51,11 H 6,43 % Tr. C 51,32 H 6,37 %.

Dichloro-2,5-phénylhydrazone du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-α -D-érythro-pentofurannosul-3-ose(9).

-En traitant 0,4g de 7 comme décrit pour 6,on obtient 0,36g (47%) de 9. Rf=0,90(AcOEt-hexane 2:1). F.134-136°.$\{\alpha\}_D^{23}$=+598° (c=1,3,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$): 241(3000),284(12.000),309(4500). IR.: 3,0μ (γNH),6,07μ (γC=N),6,28μ,6,67μ,6,95μ,(Aryle),7,25 et 7,3μ (CMe_2)9,87, 9,47, 9,22, 6,28, 7,02, 8,08, 11,37, 12,49, 7,o6, 12,02; RMN.(100 MHz):τ =1,56,s,1p.,(NH);τ =2,55,d,1p.,$J_{4',6'}$= 2,5 Hz(H-C6');τ =2,80,d,1p.,$J_{3',4'}$=8,5 Hz(H-C3');τ =3,22,dd,1p., (H-C4');τ =4,01,d,1p.,$J_{1,2}$=4,05 Hz (H-C1);τ =4,87,dd,1p.,(H-C2); τ =5,11,qd,1p.,$J_{2,4}$=2,0 Hz,$J_{4,5}$=6,7 Hz(H-C4);τ =8,53,d,3p., (H_3-C5);τ =8,52 et 8,58,2s,2 x 3p.,(CMe_2).
$C_{14}Cl_2H_{16}N_2O_3$ (331,3) Calc. C 50,80 H 4,87 N 8,46 Cl 21,42 % Tr. C 50,94 H 5,08 N 8,61 Cl 21,37%.

Essai d'hydratation des cétones 5 *et* 7.

-Abandonnée dans une atmosphère humide,la cétone 5 n'est pas sensiblement modifiée(IR.)alors que la cétone 7 s'hydrate(apparition en IR.d'une bande importante de λ max 3,90μ (γOH)tandis que la bande C=O subsiste).D'autre part,le spectre de RMN.de 5 dans $CDCl_3$ n'est pas sensiblement affecté par la saturation du solvant par D_2O.Dans les mêmes conditions,la cétone 7 s'hydrate et l'extension de l'hydratation peut être facilement déterminée en comparant l'intégration des signaux H-Cl de 7(τ=3,83) et de son hydrate(τ=4,07).A l'équilibre à 35° l'hydratation est de l'ordre de 20%.

Réduction du céto-*sucre* 5.

- a) par $NaBH_4$. A une solution de 344mg(2 mmoles)de 5 dans 15ml d'EtOH 70,on ajoute une solution de 301mg(8mmoles) de $NaBH_4$ dans 30ml d'EtOH 70%.Après 3h à 20°,on neutralise(HCl,1N),filtre, soumet le filtrat à l'analyse par CGL.qui indique la présence de 10 et 1 dans le rapport de 9 à 1.L'évaporation du solvant et la re-

cristallisation(hexane)conduisent à 224 mg(65%) de 1o.
- b) par $LiAlH_4$.La réduction de 5 effectuée par $LiAlH_4$(8 moles par mole de 5 ,Et_2O-benzène 1:1, 14h, 20°)conduit exclusivement à 1o(CGL.)-

Désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose (10).

-Obtenu comme décrit ci-dessus. Rf=0,55(Et_2O). $V_{RR}^{180°}$=0,14. F. 89-89,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$=-120,5°(c=0,8,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,95 μ (νOH), 7,25 et 7,30 μ(CMe_2)9,20, 9,83, 8,92, 9,6o, 7,30, 10,23, 11,30, 11,49, 8,56, 8,28; RMN. (100 MHz) : τ =4,29,d,1p.,$J_{1,2}$= 4,2 Hz(H-C1); τ =5,37,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,0 Hz(H-C2); τ =5,80,t,1p., $J_{3,4}$ ≃ 6 Hz(H-C3); τ =5,90,m,1p.,$J_{4,5}$ ≃ 6,8 Hz(H-C4); τ =7,37,s,1p. (OH); τ =8,40 et 8,62,2 s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,66,d,3p.(H_3-C5). SM. : 59(100,0),43(39,0),103(24,0),99(17,8),57(17,6),58(16,0), 159(15,8,M^+-15),28(14,2),71(8,0),45(7,5).
$C_8H_{14}O_4$ (174,1) Calc. C 55,20 H 8,10% Tr. C 55,28 H 8,15%.

0-Acétyl-3-désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose(11).

-Obtenu par acétylation de 1o selon la technique décrite pour 2. Rendement : 79%. Rf=0,50(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{180°}$=0,21. Sirop. $\{\alpha\}_D^{23}$=+64,9°(c=1,0,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 268(45). IR.(λ_{max}^{film}) : 5,75μ (νC=O),7,30 μ (CMe_2)9,05, 5,75, 8,88, 8,05, 9,56, 3,40, 3,36, 8,58, 7,30, 7,25; RMN.(60 MHz) : τ =4,29,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz (H-C1); τ =5,02,dd,1p.,$J_{2,3}$=5,7 Hz,$J_{3,4}$=6,2 Hz(H-C3);τ =5,27,dd, 1p.(H-C2); τ =5,77,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,2 Hz(H-C4); τ =7,90,s,3p.(Ac); τ =8,50 et 8,70,2 s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,71,d,3p.(H_3-C5). SM.: 43 (100,0),99(46,9),20(36,2),101(15,6),59(14,1),100(9,1),71(8,1), 85(5,8),58(5,6),141(5,2)...201(M^+-15).
$C_{10}H_{16}O_5$ (216,2) Calc. C 55,61 H 7,47% Tr. C 55,86 H 7,47%.

Désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose (12).

-La réduction de 344mg de 7 ($NaBH_4$,conditions décrites pour la réduction de 5),conduit de façon stéréospécifique(CGL.)à 12

(235mg,68% après recristallisation). Rf=0,55(AcOEt-hexane 2:1). $V_{RR}^{180^\circ}$=0,31. F. 75-76°.$\{\alpha\}_D^{23}$=+45,1°(c=0,8,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,95μ (νOH),7,25 et 7,30 μ (CMe_2)9,86, 9,32, 10,30,8,26, 11,42,14,28, 8,60, 8,01, 7,25, 7,30; RMN.(100 MHz,après échange de OH) : τ =4,02,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ =5,46,dd,1p.,$J_{2,3}$=4,8 Hz(H-C2); τ =6,18,qd,1p.,$J_{3,4}$=8,6 Hz,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4); τ =6,52,dd,1p.(H-C3); τ =8,45 et 8,65,2 s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,68,d,3p.(H_3-C5). SM.:59 (100,0),43(50,8),159(34,1,M^+-15),99(29,4),103(26,2),58(20,8),28 (15,0),57(9,8),71(9,7),130(6,5)...174(M^+).

$C_8H_4O_4$ (174,1) Calc. C 55,20 H 8,10% Tr. C 55,11 H 8,24%.

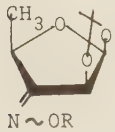
0-Acétyl-3-désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose(13).

-Obtenu à partir de 12 comme décrit ci-dessus pour 2.Rendement 57%. Rf=0,45(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{180^\circ}$=0,14. Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$=+116,5° (c=1,1,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) :270(40).IR.(λ_{max}^{film}) : 5,75μ (νC=O),7,28 et 7,30 μ (CMe_2)5,75, 9,22, 9,79, 8,27, 8,92, 7,30, 7,28, 3,36, 8,57, 10,26 ; RMN. (100 MHz) : τ =4,19,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ =5,20,t,1p.,$J_{2,3}$=4,0 Hz(H-C2); τ =5,62,dd,1p.,$J_{3,4}$=9,0 Hz (H-C3); τ =5,80,m,1p ,$J_{4,5}$=5,6 Hz(H-C4); τ =7,85,s,3p.(OAc); τ =8,44 et 8,66,2 s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,69,d,3p.(H_3-C5). SM. : 201(100,0, M^+-15),99(78,2),43(53,6),101(32,2),100(22,0),59(13,2),202(12,4), 71(8,9),87(8,0),85(8,0).

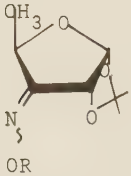
$C_{10}H_{16}O_5$ (216,2) Calc. C 55,61 H 7,47% Tr.C 55,65 H 7,61%.

La synthèse des corps 14-17 a été réalisée selon les indications de *J.Tronchet*{84};les caractéristiques des produits obtenus correspondent à celles décrites dans cet article.

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.2.

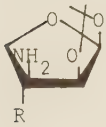


18 R = H
19 R = Ac

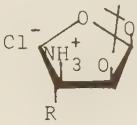


20 R = H
21 R = Ac

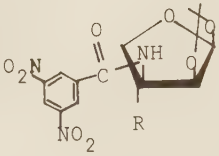
22 R = H
23 R = Ac



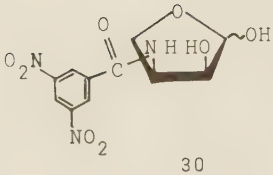
24 R = H
25 R = D



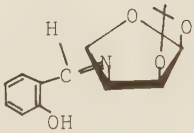
26 R = H
27 R = D



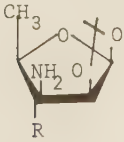
28 R = H
29 R = D



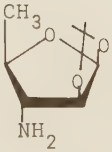
30



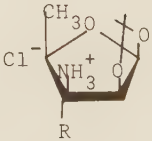
31



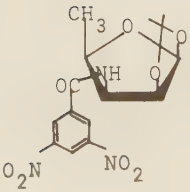
32 R = H
33 R = D



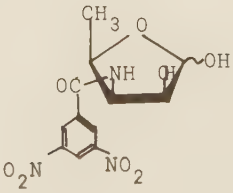
34



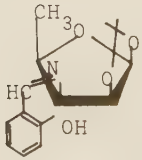
35 R = H
36 R = D



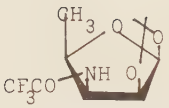
37



38



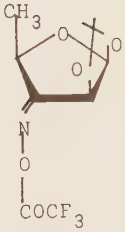
39



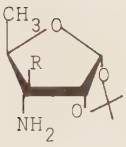
40

41

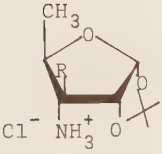
42



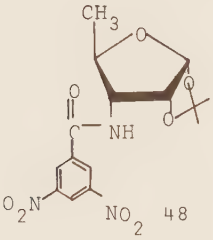
43



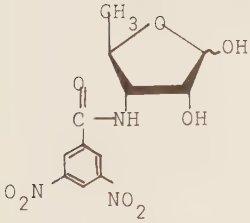
44 R = H
45 R = D



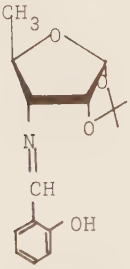
46 R = H
47 R = D



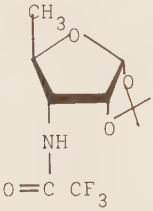
48



49



50



51

II. 2. FORMATION DES AMINOSUCRES

II.2.1. Généralités

C'est en 1875 que *G.Ledderhose*{111} isola le premier sucre aminé connu: la glucosamine.

En 19o3,*Fischer et Leuch*{112}en réalisèrent la synthèse.

En 1914,*Levene et La Forge*{113} trouvèrent un nouvel aminosucre naturel: la chondrosamine qui fut préparée quelques années plus tard{114}.

Il fallut attendre 32 ans jusqu'à ce qu'un nouvel aminosucre soit découvert: la désoxy-2-méthylamino-2-L glucose(N-méthyl-L-glucosamine),constituant de la streptomycine{115}.

Un autre aminosucre,l'amino-3-désoxy-3-D ribose fut découvert par *Waller*{116}en 1953 par dégradation de la puromycine;il fut synthétisé la même année par *Baker et Schaub*{10}.

De 1953 à nos jours,les travaux sur les amino-sucres se développèrent considérablement: la liste des composés isolés ou synthétisés s'allongea rapidement.

De nouvelles voies synthétiques furent développées.Une revue complète{117}parut à ce sujet.Nous pouvons résumer rapidement ces méthodes :

1. Addition d'acide cyanhydrique(passage à un aminosucre comptant un C de plus que le sucre de départ).
2. Descente dans la série(à partir de sucres déjà aminés).
3. Réarrangements intramoléculaires.
4. Amination directe
   - 4.1. Aminolyse d'époxydes
   - 4.2. Déplacement d'esters sulfoniques
   - 4.3. Réduction de phenylhydrazones
   - 4.4. Addition à une double liaison
   - 4.5. Réduction d'oximes

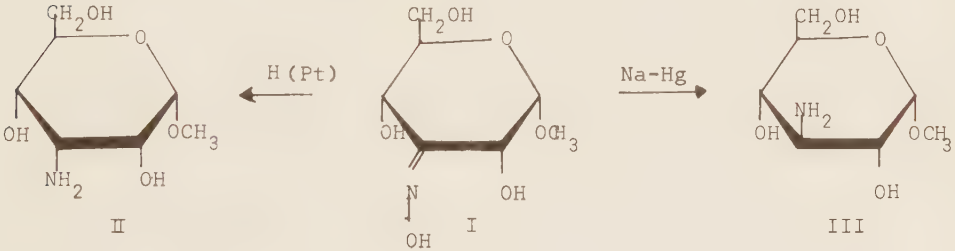
5. Inversion de la configuration d'un hydroxyle.

6. Fermeture d'un cycle.

7. Epimérisation de sucres aminés.

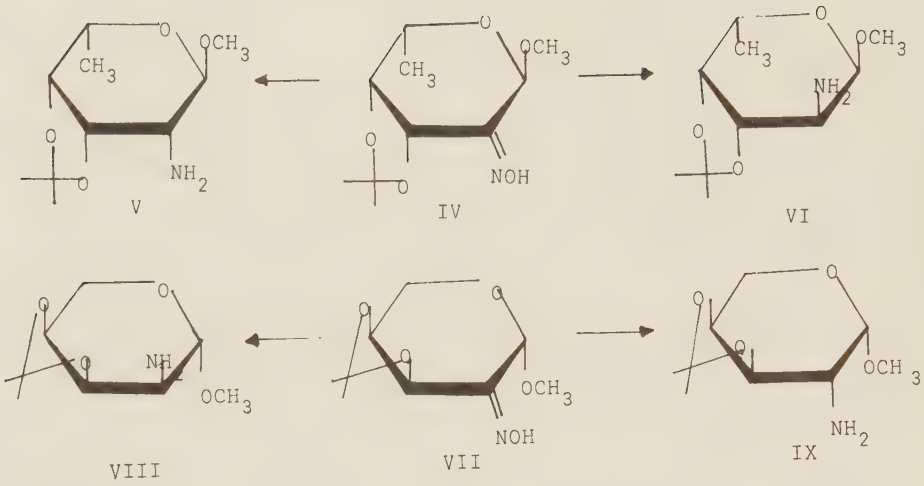
Nous avons choisi pour notre part la technique qui fait intervenir la réduction de l'oxime adéquate et qui s'est avérée ces dernières années offrir une excellente voie d'accès à de nombreuses osamines.

Cette méthode fut introduite par *Lindberg et Theander*{118} : ils réduisirent l'oxime du méthyl-β-D-*ribo*-hexopyrannosidul-3-ose(I), pour donner l'amino-3-désoxy-3-D-allose(II) par réduction catalytique et son épimère en C-3, l'amino-3-désoxy-3-D-glucose(III) par réduction avec l'amalgame de sodium.



Collins et Overend{119} partant de l'oxime du méthyl-O-isopropylidène-3,4-β-L-*érythro*-pentopyrannosidulose(IV) réalisèrent la synthèse de l'amino-2-didésoxy-2,6-L-talose(V) (pneumosamine, produit majeur) et de l'amino-2-didésoxy-2,6-L-galactose(VI) (fucosamine, produit mineur) à l'aide d'aluminohydrure de lithium.

De même, la réduction de l'oxime du méthyl-O-isopropylidène-3,4-β-L-*érythro*-pentopyrannosidulose(VII) conduit surtout au sucre de configuration L-*ribo*(VIII) avec une faible proportion de son épimère L-*arabino* (IX).



Brimacombe et Cook (1963,1964){120,121}partant du méthyl-α-L-rhamnopyrannoside préparèrent l'amino-2-didésoxy-2,6-L-mannose.

La réduction catalytique de l'oxime du D-fructose donna l'amino-2-désoxy-2-D-mannitol{122}.

Depuis 1965,de nombreuses osamines ont ainsi été synthétisées. Parmi celles qui ont été préparées en utilisant l'aluminohydrure de lithium comme agent réducteur nous pouvons citer quelques exemples : *Collins et Overend* {123}depuis l'O-isopropylidène-3,4-β-L-*érythro*-pentopyrannosidul-2-ose synthétisèrent la L ribosamine.
Sowa{124}prépara l'amino-3-désoxy-3-D-ribose à partir de l'oxime de l'O-isopropylidène-1,2-O-triphénylméthyl-5-α-D-*érythro*-pento furannosul-3-ose.

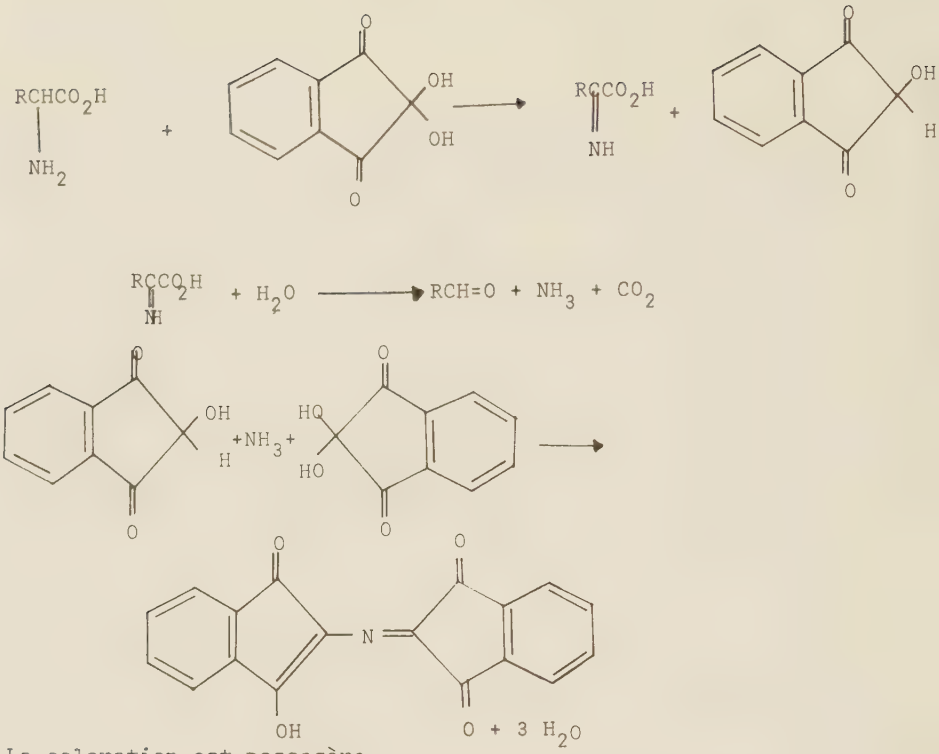
Outre leurs propriétés physico-chimiques,les sucres aminés se distinguent par le fait que le groupement amino possède des propriétés particulières qui lui permettent de se prêter à un grand

nombre de réactions:

- les amines sont des bases faibles susceptibles d'être salifiées. Certains sels peuvent servir à leur caractérisation:chlorures, phosphomolybdates,silicotungstates,phosphotungstates,dinitrobenzoates,picrates etc...
- les amines sont de bons nucléophiles qui peuvent réagir avec les halogénures d'alkyle ou avec certains esters(sulfonate,sulfate..) pour donner des amines secondaires ,tertiaires ou quaternaires.
- les amines sont également à même de donner des réactions d'addition-déplacement sur des dérivés d'acides carboxyliques; on forme ainsi divers types d'amides: les formamides,les acétamides,les trifluoroacétamides,les trichloroacétamides,les benzamides,les phtalimides,les sulfonamides...etc. Ces acylations sont réalisées soit avec un halogénure d'acyle,soit avec un anhydride.

Les amines réagissent aussi sur les cétones et sur les aldéhydes; avec les aldéhydes aromatiques elles forment facilement des bases de Schiff.

Pour mettre en évidence les aminosucres sur les plaques de silice ou sur papier,on utilise comme réactif la ninhydrine qui est capable d'oxyder les amino-acides en solution neutre.La ninhydrine est réduite selon le processus de réaction :



La coloration est passagère.

II.2.2. Préparation des cétoximes

Par traitement de la cétone 5 avec une solution d'hydroxylamine en milieu tamponné($KHCO_3$)nous obtenons l'oxime 18 dont l'énantiomère L avait été antérieurement préparé par *Dyer et coll.* {96} mais non décrit en détail par ces auteurs.

Cette oxime se présente d'abord comme un liquide qui cristallise peu à peu.Le point de fusion du solide augmente peu à peu; celui que nous citons est celui du composé qui a séjourné quinze jours au congélateur.

Alors que,dans l'acétone,ce corps existe exclusivement sous la forme *trans(anti)*,[I)] dans le chloroforme,le rapport entre les deux isomères *cis*:*trans (syn*:*anti)*[I)] est de 1:3.L'attribution des

I)Pour la suite,nous définirons la configuration au niveau de la double liaison C=N par les termes *cis* et *trans*(OH-C2).

configurations au niveau de la double liaison est faite par RMN; le groupement hydroxyle déblinde celui des protons H-C2 et H-C4 avec lequel il se trouve en relation cisoide{99, 125}.

L'acétylation de 18 conduit à 19 qui est un mélange des isomères *cis*:*trans* dans un rapport 1:3 .Par CGL,nous obtenons un seul pic de $V_{RR}^{180^{\circ}}$ =0,31.A cette température un seul isomère existe sans doute.Le point de fusion (92-103°)montre qu'à l'état cristallin, nous avons un mélange.

La formation de l'oxime 20 à partir de la cétone 7 conduit à un solide cristallin,à point de fusion net;ce corps,en solution dans le chloroforme,existe sous la forme d'un mélange 1:1 des isomères *cis*:*trans*.

L'acétylation de cette oxime conduit à 21 qui,à l'état solide est un mélange des deux isomères.En solution dans le chloroforme,on peut apprécier le rapport *cis*:*trans* à 1:1.Par CGL.nous obtenons deux pics de $V_{RR}^{180^{\circ}}$ = 0,50 et 0,68 qui sont dans un rapport 3:1.

A partir de la cétone 15 nous obtenons l'oxime 22 qui en solution dans l'acétone deutériée ne révèle que l'isomère géométrique *trans*. Par contre dans $CDCl_3$ nous pouvons observer les deux isomères dans un rapport 15:85(*cis*:*trans*).

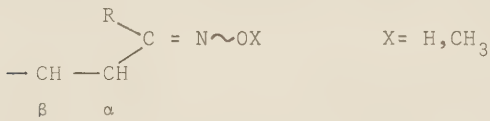
Dans l'isomère *cis*,correspondant à OH en disposition cisoide par rapport à H-C2,le signal H-C2(τ=4,62) est fortement déblindé par rapport au signal H-C2(τ= 4,98) de l'isomère *trans*.Dans l'isomère *cis* on observe une constante $^4J_{2,4}$ et les protons Ha-C4 et Hb-C4 donnent un système AB alors que dans l'isomère *trans*on n'observe pas de constante de couplage $^4J_{2,4}$ et les protons de C-4 donnent un singulet qui est fortement déblindé par la proximité de l'hydroxyle.

L'isomère *cis*:*trans* fut détectée dans plusieurs cétoximes aliphatiques et cétoximes éthers par RMN pour la première fois en 1961

(Lustig {126}).L'isomérie fut révélée par le fait que les résonances des protons portés par le carbone adjacent du >C=NOH apparaissent deux fois dans le spectre avec une intensité égale. Les séparations sont toutefois très nettement plus faibles que celles observées par *Phillips* en 1958{127} pour le proton "aldéhydique" des isomères d'aldoxime.

Ces différences sont pratiquement inexistantes si on n'utilise pas de solvant aromatique ou si la molécule ne renferme pas de cycle aromatique.Ainsi pour l'oxime de l'acétone la plus large différence observée dans le benzène atteint environ 5 Hz .

Karabatsos et coll. {128-129} ,étudiant des oximes de formule

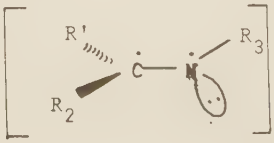


démontrèrent que pour H-C α les différences sont importantes soit si ce carbone est un méthine,soit s'il est inclus dans un cycle, comme c'est le cas pour nos composés.

La relative stabilité des isomères d'une oxime dépend de facteurs stériques ou électroniques.Dans le cas de nos oximes nous pensons que les stabilités relatives sont régies à la fois par la présence de facteurs stériques et par la présence de liaisons hydrogène.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour ces isomérisations géométriques autour de la liaison C=N :

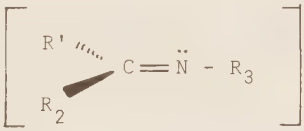
- une rupture homolytique de la liaison π ,donnant comme intermédiaire



et suivie d'une rotation,peut être envisagée.
De nombreuses oléfines s'isomérisent ainsi;il semble toutefois qu'un tel processus réclamerait une énergie d'activation beaucoup plus élevée que celle qui est nécessaire en réalité.

- une rupture hétérolytique de la liaison C=N qui conduirait à l'intermédiaire

- un déplacement du substituant attaché à l'azote de l'un des côtés vers l'autre en passant par un état de transition linéaire



Cela ressemble à l'inversion que l'on trouve dans les amines trisubstituées ou l'ammoniac;dans le cas des oximes,toutefois, l'azote adopterait une hybridation linéaire sp,la liaison π demeurant intacte et la paire non liante occupant l'orbitale p perpendiculaire.

Les expériences faites n'ont pas permis de trancher entre ces deux derniers mécanismes.

II.2.3. Préparation de l'amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α L-érythro-furannose et de ses dérivés{130}.

La réduction de l'oxime 22 par l'aluminohydrure de lithium ou

l'aluminodeutériure de lithium conduit spécifiquement et avec un excellent rendement(94%)aux sucres aminés 24 et 25 de configuration L-*érythro*.Que le produit majeur,formé avec une haute stéréosélectivité,est bien 24,et non son épimère en C-3,est démontré par le spectre de RMN dans lequel les protons sur les carbones 3,4 et 4' apparaissent comme un système complexe reflétant le fait que la constante de couplage $J_{2,3}$n'est pas nulle ou très faible,ce qui serait le cas pour l'épimère *thréo*.

La réduction de 22 par l'aluminodeutériure de lithium permet de déterminer avec précision,sur le spectre de RMN,trois des six paramètres du système ABC correspondant aux protons H-C3,H_a-C4,H_b-C4, ($J_{4a,4b}$,τH_a-C4 et τH_b-C4)et d'obtenir une estimation grossière de deux autres($J_{3,4a}$ et $J_{3,4b}$).

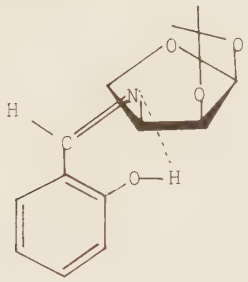
En spectrographie de masse,la deutériation permet de montrer, sans ambiguité,que l'un des ions moléculaires formés l'est par arrachement d'un électron à l'azote et que cet ion-radical se décompose par une scission β,classique pour les amines{131},au cours de laquelle l'atome d'hydrogène ou de deutérium porté par le carbone 3 est éliminé avec formation du même ion,de masse 158,depuis 24 et 25.

Par adjonction d'une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique en solution acétonique nous obtenons les chlorhydrates 26 et 27 cristallins.

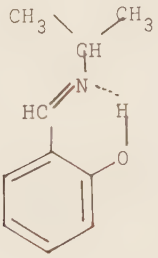
Afin de caractériser complètement ce sucre aminé nous formons un certain nombre de dérivés:

- la N-dinitrobenzoylation de 24(ou 25),par le chlorure d'acide correspondant,permet d'obtenir facilement 28(ou 29).
  L'hydrolyse sélective du groupement isopropylidène de 28 conduit au dinitro-3,5-benzamide de l'amino-3-désoxy-3-L-érythrose 30.
- par action d'aldéhyde salicylique sur l'aminosucre 24 nous formons la base de *Schiff* cristalline 31.

Par IR,nous observons un OH lié qui peut être représenté ainsi:



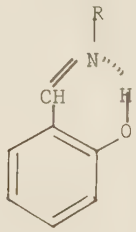
La littérature révèle que de tels cas de chélation sont fréquents avec les molécules renfermant la liaison C=N;l'exemple typique est le N-salicylidène-2-aminopropane dont la structure a été confirmée par *Teyssie et Charrette* {132} .



Une large bande à 2700 cm^{-1} prouve une forte liaison hydrogène.

Par UV, dans l'éthanol,nous obtenons un spectre caractéristique,présentant des bandes d'absorption à λ 215,257,317 et 406 mμ .

Si l'on s'en réferre aux travaux de *Charrette et coll.*{133}et d'*Inouye*{134} qui étudièrent les spectres UV d'une série de N-salicylidènealkyl-amines dans divers solvants,les bandes à 215,257 et 317 mμ correspondent à des transitions π → π* du type phénolimine A:

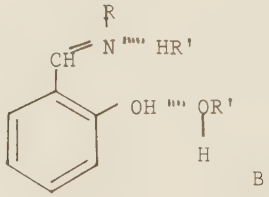


A

L'accroissement de la polarité du solvant augmente leur intensité et les déplace vers les plus courtes longueurs d'onde.

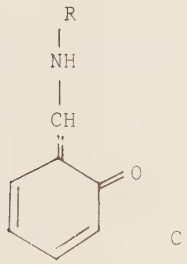
La dernière bande à 406 mμ n'apparait que dans les solvants polaires.Son attribution varie suivant les auteurs:

- *Charrette et coll.*{133}assignent cette bande à une phénolimine solvatée B :



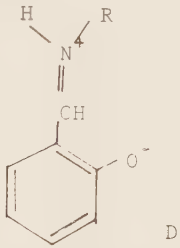
B

- *Heinert et Martell* {135} pensent à une tautomérie entre la phénolimine A et une cétoenamine C,responsable de la bande à 406 mμ



C

- *Inouye* {134} pense que cette bande à 406 mμ est due à l'iminium phénolate D qui, en solution alcoolique, existerait en équilibre avec la phénolimine A.



D

Inouye étudia le spectre de nombreux dérivés N-salicylidène d'aminosucres; l'apparition de points isobestiques {133} lorsqu'on fait varier la nature du solvant indiqua la présence d'un équilibre en solution.

La position de cet équilibre varie suivant le solvant, les substituants portés par le sucre aminé et ceux portés par la partie phényle.

Inouye interpréta cet équilibre comme une tautomérie entre les formes A et D. Il remarqua, en étudiant les spectres IR (KBr), que cet équilibre existe aussi à l'état solide: la phénolimine A présente une bande caractéristique à 1581 ± 4 cm^{-1} et l'iminium phénolate D à 1530 ± 5 cm^{-1}. Ces deux états, dans la majorité des cas, correspondraient à une forme cristalline et à une forme amorphe respectivement.

Dans notre cas,à l'état solide,nous avons un composé cristallin jaune qui se transforme peu à peu en un solide amorphe vert-noirâtre.D'après les travaux d'*Inouye* il s'agirait d'une lente transformation entre les deux formes A et D.Cette formation d'iminium-phosphate D est en relation avec des liaisons hydrogène intra ou intermoléculaires impliquant les groupes hydroxyles.

II.2.4. Préparation de l'amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène 1,2-D-lyxose et de ses dérivés [136-137].

La réduction de 18 par l'aluminohydrure de lithium conduit à 32 avec un rendement variant selon les conditions utilisées mais bon dans les conditions optimales.La structure de l'aminosucre obtenu est prouvée par RMN: les valeurs des constantes de couplage $J_{1,2}$=3,9 Hz, $J_{2,3}$=5,6 Hz, $J_{3,4}$=7,1 Hz,sont indicatives de la configuration *lyxo*.

On pouvait craindre que la réaction soit moins stéréospécifique.En effet,comme nous l'avons vu lors de la réduction de la cétone 5,il arrive que les sucres furanniques dont le carbone C3 est hybridé sp^2 et qui présentent une disposition *cis* du substituant en C4 et du groupement O-isopropylidène-1,2 ne réagissent pas avec la même stéréosélectivité que leurs épimères en C4 du fait qu'une attaque par la face *exo* la moins encombrée de la molécule conduit à des composés très encombrés portant des substituants volumineux sur tous les carbones de la face *endo* de la molécule.

Nous n'avons pas pu déceler la présence d'un autre aminosucre, qui serait de configuration *arabino* 34.Néanmoins,comme des produits secondaires se formaient dans certaines conditions nous avons analysé sommairement l'incidence de variations de certains paramètres de la réaction :

- solvant : éther,benzène,THF,mélange éther-benzène

- température : $4^{\circ}, 20^{\circ}, 40^{\circ}$
- nature de l'agent réducteur : $LiAlH_4$, AlH_3, mélange $LiAlH_4$-AlH_3.
- rapport molaire de l'agent réducteur à l'oxime : 5, 10, 20 équivalents.

L'oxime 18 a donc été réduite selon diverses modalités opératoires (protocoles 1 à 11) et le milieu réactionnel analysé par CGL après trifluoroacétylation, car les dérivés aminés se décomposent partiellement dans le chromatographe. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant : les pics les plus importants ont été repérés par des lettres et leurs $V_{RR}^{180^{\circ}}$ sont les suivants : A(0,07), B(0,09) C(0,13), D(0,21), E(0,72), F(0,80), G(0,29), H(0,31), I(0,70), J(0,69).

Fig. 4. *Chromatogramme gaz-liquide des produits de réduction de l'oxime 18, selon le protocole 2, après trifluoroacétylation.*

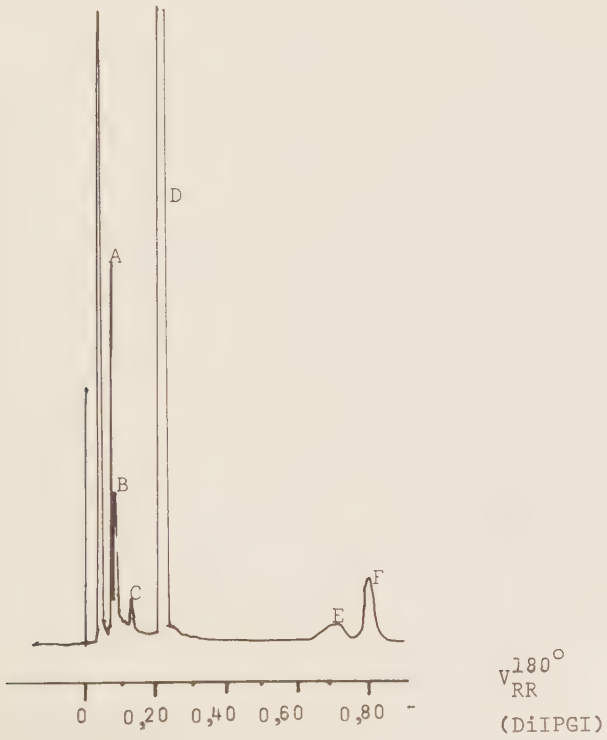


Tableau 2. *Produits obtenus lors de la réduction de l'oxime 18 suivie de trifluoroacétylation*

Protocole n°	mole $LiAlH_4$ pour 1 mole de 5	Acide ajouté	Solvant	t°	Durée de réaction	A(23)%	B%	C%	D(15)%	E(24)%	F%	G%	H%	I%	J%
1	20	--	THF	20	2h	4,0	2,0	2,5	85,0	2,5	4,0				
2	20	--	Et_2O	20	2h	2,5	1,0	0,5	91,5	1,0	4,0				
3	20	--	benzène	20	12h	13,5	1,0	7,5	14,5	62,0	0,5				
4	20	--	Et_2O-benzène 1:1	20	2h	5,0	2,0	0,5	89,0	1,0	3,5				
5	5	--	Et_2O-benzène 1:1	20	2h	4,5	4,0	15,5	71,0	0,5	3,5				
6	10	--	Et_2O-benzène 1:1	20	2h	5,5	4,0	6,5	80,0	1,0	3,0				
7	20	--	Et_2O-benzène 1:1	4	2h	7,0	13,0	12,0	66,0	<1,0	2,0				
8	20	--	Et_2O-benzène 1:1	40	2h	8,5	3,0	5,5	82,0	<1,0	1,0				
9	20	10 mmoles H_2SO_4	Et_2O-benzène 1:1	20	1h	10,5	1,0	51,5	18,0	-	3,0	4,5	6,0		5,0
10	20	6,66 mmoles $AlCl_3$	Et_2O-benzène 1:1	20	1h	--	-	63,0	17,0	1,5	2,0	6,5	10,0		
11	20	3,33 mmoles $AlCl_3$	Et_2O-benzène 1:1	20	1h	14,5	5,0	17,0	1,5	-	-	10,0	39,0	13,0	

L'emploi d'un spectromètre de masse couplé à l'appareil de chromatographie gazeuse(CGL-SM),l'utilisation d'échantillons authentiques de produits de réaction soit préparés spécialement,soit isolés par CGL préparative ont permis de prouver la présence ,dans le mélange,des composés 40,42,43 et l'absence de l'épimère en C-3 de 40(41).

L'examen du tableau permet de formuler quelques remarques:

- il est nécessaire d'utiliser un solvant oxygéné,comme l'éther et le THF,la réduction est nulle dans le benzène.
- un fort excès de réactif(10-20 équivalents)favorise une réaction propre.
- la réduction semble mieux se dérouler à haute température(20-40°) qu'à plus basse température.
- le $LiAlH_4$ est un meilleur réactif que AlH_3 ou le mélange $LiAlH_4$-AlH_3 :dans ces deux derniers cas la réaction est plus rapide mais il se forme un grand nombre de produits secondaires.

Le problème du mécanisme de la formation de 42 n'a pas pu être résolu.Comme nous avons vérifié l'absence de 5 dans les échantillons de 18 utilisés et l'impossibilité de former 42 par trifluoroacétylation de 18 ou de 40 et que,d'autre part la réduction de 18 ne provoque pas la formation de désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose,il est probable que le composé 42 provienne de la trifluoroacétylation d'un sous-produit de la réduction de 18.

La réduction de 18 par de l'aluminodeutériure de lithium conduit à l'analogue deutérié 33 de 32 qui par RMN présente les simplifications attendues.

L'adjonction d'une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique en solution acétonique à 32(33) conduit au chlorhydrate 35(36).

Un certain nombre de dérivés de 32 ont été préparés :

- le dérivé dinitrobenzoylé 37 est un solide cristallin(F 149-150°) qui donne par hydrolyse 38.
- la base de *Schiff* 39 présente par IR et UV les mêmes pics ou bandes caractéristiques que ceux observés dans celle qui est formée à partir du sucre aminé de configuration érythro.Toutefois, à l'état solide,ce dérivé est plus stable et ne présente pas de tautomérie, ce qui est peut-être dû à un empêchement stérique.

II.2.5. Préparation de l'amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène 1,2-D-ribose {137}.

Le traitement de l'oxime 20 par de l'aluminohydrure de lithium fournit avec un excellent rendement(82%)l'aminosucre 44 dont la structure est prouvée par RMN.En particulier,les valeurs des constantes de couplage $J_{1,2}$(4,0 Hz),$J_{2,3}$(4,8 Hz) et $J_{3,4}$(9,0 Hz) sont indicatives de sa configuration *ribo*.

L'analogue deutérié 45 de 44 est facilement préparé et est très utile pour la vérification des attributions des signaux en RMN et en SM.

La pureté du sucre aminé et la stéréospécificité de la réduction sont prouvées par la formation du dérivé trifluoroacétylé 51 (voir III.2.pour le mode opératoire et la caractérisation)qui ne donne qu'un pic par CGL.

L'adjonction d'une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique en solution acétonique à 44(45)permet d'obtenir le chlorhydrate 46(47).

Par dinitrobenzoylation de 44 nous obtenons un composé cristallin 48(F 169,5-170°)avec un bon rendement(87%).L'hydrolyse de 48 conduit à 49 qui est un solide(F 185,5-187°).

Par action d'aldéhyde salicylique sur 44 nous préparons la base de *Schiff* 50 qui présente par IR et UV les mêmes caractéristiques que 31 et 39.

II.2.6. Partie expérimentale

Généralités : voir II.1.

Oxime du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2- β -D-thréo-*pentofurannosul-3-ose* (18).

- A une solution d'1g(5,81 mmoles)de 5 et de 2g de NH_2OH,HCl(28,8 mmoles)dans 50ml de MeOH on ajoute 0,15ml d'H_2O et 2,5g(25 mmoles) de $KHCO_3$.Après 30min.de reflux,le milieu réactionnel est filtré et le filtrat,évaporé à sec,est extrait par 5 x 30ml d'Et_2O.Les extraits éthérés réunis,séchés($MgSO_4$)abandonnent 0,908g(84%)de 18 qui recristallisé(hexane)fournit l'échantillon analytique(0,78g, 71%). Rf=0,8(Et_2O),0,45(AcOEt-cyclohexane 1:1); $V_{RR}^{180^\circ}$=0,67; F.98-102°;$\{\alpha\}_D^{18}$=+20,9°(c=2,1,EtOH),(Litt.{96}:F.104-105,5°;$\{\alpha\}_D$=-10°solvant et température non indiqués,pour son énantiomère L);UV.(EtOH): 209(4040).IR(λ_{max}^{KBr}): 3,0μ (νOH),6,1μ (νC=N),7,3μ (CMe_2)9,59, 10,50, 8,59, 11,45, 9,89, 9,31, 8,21, 8,99, 7,30, 3,0; RMN.(60 MHz) :isomère *cis* (OH-C2)(25%):τ =-0,38,s,1p.(NOH); τ=4,19,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz, (H-C1); τ=4,80,d,1p.(H-C2);τ =5,48,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,2 Hz(H-C4);τ =8,47 et 8,69,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,60,d,3p. (H_3-C5). Isomère *trans*(OH-C2) (75%):τ =-0,50,s,1p. (NOH),τ =4,19,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1);τ =5,14, d,1p.(H-C2); τ=5,15,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,7 Hz(H-C4); τ=8,47 et8,69,2s,2 x 3p. (CMe_2); τ=8,52,d,3p.(H_3-C5). Dans l'acétone-d_6,seul l'isomère *trans* est représenté.SM. : 172(100,M^+-CH_3),130(43,9),43(25,0),59 (13,9),28(8,7),173(8,3),112(6,1),32(4,9),41(3,5),56(3,2).

$C_8H_{13}NO_4$ (187,1) Calc. C 51,38 H 7,01 N 7,49 %
Tr. C 51,52 H 7,22 N 7,35 %.

*0-acétyloxime du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-*β-D-thréo-*pento furannosul-3-ose* (19).

-Une solution de 187mg (1 mmole)de 18 dans un mélange de 5ml de pyridine et 3ml d'Ac_2O est maintenue 16h à 20°.Après ce temps,le mélange réactionnel est versé sur 50g de glace puis extrait par 5 x

30 ml de $CHCl_3$.Les extraits chloroformiques lavés(2 x 50ml d'HCl 0,5N puis 50ml de $NaHCO_3$ 10% dans H_2O),séchés($MgSO_4$)abandonnent par évaporation 217mg(91%) d'un mélange des deux isomères géométriques de 19.Par recristallisation(AcOEt-hexane)on obtient 0,148g (62%) de 19. Rf=0,50(AcOEt-hexane 1:1); $V_{RR}^{180°}$= 0,31; F.92-103°; $\{\alpha\}_D^{23}$ =+14,6°(c=0,6,$CHCl_3$); UV.(EtOH) : 210(1630). IR.(λ_{max}^{KBr}):pas de νOH,5,64μ(νC=O), 5,90μ (νC=N), 7,28 et 7,34μ (CMe_2)8,41, 5,64, 9,60, 8,65, 9,94, 9,04, 9,41, 11,45, 7,28, 7,34 ; RMN. (60MHz):isomère *cis* (OAc-C2) (25%):τ =4,13,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz (H-C1); τ=4,83,d,1p. (H-C2); τ=5,23,q,1p.,$J_{4,5}$=6,6 Hz(H-C4);τ =7,79,s,3p.(CH_3CO) ; τ = 8,37,d,3p.(H_3-C5);τ=8,38 et 8,59,2s,2 x 3p.(CMe_2). Isomère *trans* (OAc-C2) (75%) : τ=4,10,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-C1); τ =4,98,d,1p.(H-C2); τ=5,05,q,1p.,$J_{4,5}$=6,6 Hz(H-C4); τ=7,81,s,3p (CH_3CO); τ=8,38,d,3p. (H_3-C5); τ=8,40 et 8,63,2s,2 x 3p.,(CMe_2). SM. : 43(100),214(14,5, M^+-CH_3),171(3,5),112(0,80),129(0,68),59(0,57),99(0,44),54(0,36),55 (0,33),100(0,26).

$C_{10}H_{15}NO_5$ (229,20) Calc. C 52,45 H 6,60 N 6,12%
Tr. C 52,32 H 6,65 N 5,94% .

*Oxime du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-*α-D-érythro-*pentofurannosul-3-ose* (20).

-Obtenue à partir de 7 selon la technique décrite pour 5.Les extraits éthérés abandonnent par évaporation 0,965g(88%)de cristaux qui recristallisés(hexane)fournissent 0,82g(75%)de 20.Rf=0,95(Et_2O), 0,40(AcOEt-hexane 1:2); $V_{RR}^{180°}$= 0,60; F.90,5-91°$\{\alpha\}_D^{22}$ = +245,5°(c=0,45, $CHCl_3$); UV. (EtOH): 214(2780); IR.(λ_{max}^{KBr}) :3,0μ (νOH), 6,17μ (νC=N), 7,28 μ(CMe_2)3,0, 9,30, 10,61, 9,87, 8,68, 9,75, 9,97, 7,28, 8,28, 11,50 ; RMN.(100 MHz) :isomère *cis* (OH-C2) (50%) : τ=1,52,s,1p. (NOH); τ=4,00,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1) ; τ=4,65,dd,1p.,$J_{2,4}$=1,0 Hz (H-C2);τ=5,12,qd,1p.,$J_{4,5}$ =6,2 Hz(H-C4) ;τ=8,48 et 8,55,2s,2 x 3p. (CMe_2);τ=8,58,d,3p.(H_3-C5). Isomère *trans* (OH-C2) (50%) : τ=1,60, s,1p.(NOH); τ=4,01,d,1p.,$J_{1,2}$=4,4 Hz(H-C1); τ=4,85,qd,1p.,$J_{2,4}$= 1,3 Hz,$J_{4,5}$=5,8 Hz(H-C4); τ=4,95,dd,1p.(H-C2);τ=8,48 et 8,55,2s, 2 x 3p.(CMe_2) ;τ=8,58,d,3p.(H_3-C5). SM.: 172(100,M^+-CH_3),43(56,0),

112(36,6), 59(34,9), 130(33,3), 129(21,2), 54(15,5),173(10,8), 41(9,3), 100(8,3).

$C_8H_{13}NO_4$ (187,1) Calc. C 51,38 H 7,01 N 7,49 %
Tr. C 51,52 H 6,99 N 7,49 %.

O-acétyloxime du désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-érythro-pentofurannosul-3-ose (21).

- 187mg(1 mmole)de 20 traités comme décrit pour la préparation de 19 conduisent à 204mg(91%)d'un solide qui par recristallisation (Et_2O-éther de pétrole)fournit 134mg(55%) de cristaux qui constituent encore un mélange d'isomères. Rf= 0,6(AcOEt-hexane 1:1); $V_{RR}^{180°}$ =0,50(75%) et 0,68(25%); F. 88-105°;$\{\alpha\}_D^{23}$= +216,2°(c=1,0,$CHCl_3$). UV. (EtOH) : 216(1990); IR. (λ_{max}^{KBr}): pas de νOH, 5,62μ (νC=O), 5,97μ (νC=N), 7,30 μ(CMe_2) 8,38, 5,62, 9,12, 8,19, 9,76, 9,34, 9,99, 10,96 11,49, 7,30; RMN. (60 MHz) :isomère *cis* (OAc-C2) (50%): τ=4,00,d, 1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz,(H-C1); τ=4,72,dd,1p.,$J_{2,4}$= 1,0 Hz(H-C2);τ=5,02, qd,1p',$J_{4,5}$= 6,4 Hz(H-C4);τ=7,78,s,3p.(CH_3CO); τ=8,50 et 8,56,2s, 2 x 3p.(CMe_2) ; τ=8,51,d,3p.(H_3-C5). Isomère *trans* (OAc-C2) (50%): τ=3,98,d,1p.,$J_{1,2}$ =4,0 Hz(H-C1);τ =4,82,dd,1p.,$J_{2,4}$ =1,0 Hz(H-C2) ; τ=4,84,qd,1p.,$J_{4,5}$ =6,8 Hz(H-C4); τ=7,76,s,3p. (CH_3CO);τ=8,50 et 8,56,2s,2 x 3p. (CMe_2); τ=8,51,d,3p.(H_3-C5); SM. : 43(100),171(55,6), 129(17,8),53(14,6), 112(12,3), 214(12,2,M^+-CH_3), 172(11,3), 99 (10,3), 54(6,7), 55(6,4).

$C_{10}H_{15}NO_5$(229,2) Calc.C 52,45 H 6,60 N 6,12% ,Tr.C 52,47 H6,61 N6,24%

Oxime de 1'O-isopropylidène-1,2-α-L-glycéro-tétrosulo-3-furannose(22).

-Obtenue à partir de 15 selon la technique décrite pour 5.A parfir de 1,0g,nous obtenons 0,86g(79%) de résidu cristallin comportant (CCM,cyclohexane-acétate d'éthyle 1:1)un constituant principal (Rf=0,60) et une très légère impureté(Rf=0,35).La recristallisation(hexane)conduit à 0,72g de cristaux blancs purs par CCM.Rf=0,60 (AcOEt-cyclohexane 1:1). F. 95-100,6° ;$\{\alpha\}_D^{22}$= -117,5°(c=0,6,EtOH). IR. : 2,95 μ(νOH), 6,1 μ(νC=N), 7,21,7,29 μ(CMe_2) 9,36, 9,83, 10,66, 2,98, 10,26, 9,10, 8,25, 11,54, 7,21, 8,64; RMN. ($CO(CD_3)_2$) :

τ=0,55,s,1p.(N-OH); τ=3,99,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ=4,98,d, 1p.(H-C2); τ=5,37,s,2p.(H_a-C4,H_b-C4); τ=8,55, 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2); ($CDCl_3$) : isomère *cis* (OH-C2)(15%) :τ =1,1,s,1p.(NOH);τ =3,96,d,1p., $J_{1,2}$ = 4,2 Hz(H-C1); τ=4,63,dd,$J_{2,4a}$ =0,$J_{2,4b}$ =1,0 Hz(H-C2);τ =5,26, d,1p.,$J_{4a,4b}$ =13,8 Hz (H_a-C4);τ =5,51,dd,1p.(H_b-C4); τ =8,47 et 8,57, 2s,2 x 3p.(CMe_2).Isomère *trans* (OH-C2) (85%) : τ=1,1,s,1p.(NOH); τ=3,96,d,1p.,$J_{1,2}$ = 4,2 Hz(H-C1); τ=4,92,dd,1p.,$J_{2,4a}$=0,$J_{2,4b}$ = <0,5 Hz(H-C2); τ=5,23,s,2p.(H_a-C4,H_b-C4); τ=8,47 et 8,57,2s,2 x 3p.(CMe_2); SM. : 158(100,M^+-15), 116(56,9), 43(34,1), 59(11,5), 159 (5,3), 85(4,6), 86(3,6), 30(3,6), 145(3,0), 98(2,9).

$C_7H_{11}NO_4$ (173,1) Calc. C 48,60 H 6,41 N 8,10 %
Tr. C 48,61 H 6,53 N 8,19 %.

*0-acétyloxime de l'0-isopropylidène-1,2-*α-L-glycéro-*tétrosulo--3-furannose* (23).

Obtenue depuis 22 comme décrit pour la préparation de 19 et 21. A partir de 0,14g nous obtenons après recristallisation(éther-éther de pétrole) 61mg(35%) decristaux. Rf = 0,63(AcOEt-hexane 1:1). F. 69,8-72,4°.$\{\alpha\}_D^{22}$= -117,8(c=1,0,$CHCl_3$). IR : pas de νOH, 5,7 μ (νC=O), 5,95μ (νC=N), 7,2 et 7,29μ (CMe_2)8,40, 9,31, 11,62, 10,73, 9,73, 5,70, 8,68, 8,08, 9,06, 10,32; RMN. ($CDCl_3$) : τ=4,04,d,1p., $J_{1,2}$ =4,0 Hz(H-C1); τ=4,92,d,1p.(H-C2); τ=5,29,s,2p.(H_a-C4,H_b-C4); τ=7,81,s,3p.(CH_3CO) ; τ=8,48 et 8,58,2s,2 x 3p.(CMe_2); SM. : 43 (100), 157(45,3), 158(28,1), 200(17,4,M^+-15), 116(15,8), 98(14,2), 59(14,2), 115(12,6), 85(8,1),41(4,6).

$C_9H_{13}NO_5$ (215,2) Calc. C 50,23 H 6,08 N 6,50 %
Tr. C 50,46 H 6,12 N 6,49 %.

*Amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-*α-L-*érythro-furannose* (24).

-Lors des premières expériences,nous détruisions l'excès d'aluminohydrure de lithium par de l'acétate d'éthyle mais il semble que cette technique conduise à la formation de faibles quantités du dérivé N-acétylé de 24 (IR.,RMN.).Nous avons donc par la suite

utilisé une technique voisine de celle de *Sowa*{124}.
A une suspension de 1,25g(33 mmoles)de $LiAlH_4$ dans 30ml d'un mélange Et_2O-benzène 1:1 on ajoute goutte à goutte une solution de 0,7g(3,26 mmoles) de 22 dans 10 ml d'un mélange Et_2O-benzène 1:1. Après 12h à 20°,le mélange est refroidi et additionné d'eau(goutte à goutte)jusqu'à formation d'une gomme surmontée d'une couche d'éther limpide.On ajoute alors du $MgSO_4$ et décante l'éther.La gomme est extraite 5 fois par un volume total de 100 ml d'éther.Les extraits éthérés réunis,concentrés ,abandonnent un sirop(0,54g,94%) qui cristallise au réfrigérateur.Soumis à la CCM (méthanol-acétate d'éthyle 1:1)ces cristaux présentent une tache principale révélable à la ninhydrine(Rf =0,55),une petite impureté(Rf=0,82,ninhydrine +) et une légère trainée(Rf=0,95,ninhydrine -).Par recristallisation(éther-hexane)on obtient 24. Rf. =0,55(MeOH-AcOEt 1:1). F. 40-42°.$\{\alpha\}_D^{22}$= -69,2°(c= 0,4,CH_3COCH_3); IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,0μ (νN-H), 6,3μ (R-NH_2), 7,25 et 7,30μ(CMe_2) 9,98, 3,0,3,38, 8,23, 9,68, 11,55, 8,60, 7,30, 9,26, 10,38; RMN. (D_2O,CH_3CN T =8) :τ=4,09,d,1p., $J_{1,2}$ =3,9 Hz(H-C1) ; τ=4,39,t mal formé en partie caché par DOH, dévoilé par chauffage à env. 80°,1p.(H-C2); τ=5,87-6,85,massif,3p. (H-C3,H_a-C4,H_b-C4); τ=8,52 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2); SM. : 43 (100), 100(60,9), 85(33,3), 70(11,4) 42(11,4), 28(10,5) ,59(9,1), 101(9,1), 144(8,1,M^+-15), 71(66,7)...158(M^+-1).Les cristaux de 24 se liquéfient par séchage à 20° sous vide sur P_2O_5,ce qui serait en faveur de l'existence d'eau de cristallisation.

$C_7H_{13}NO_3$.1/2 H_2O (168,2) Calc. C 50,05 H 8,40 N 8,34 %
Tr. C 50,16 H 8,26 N 8,59 %.

Chlorhydrate de l'amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose (26).

-A une solution de 168mg(1 mmole) de 24 dans 5ml d'EtOH on ajoute la quantité stoechiométrique d'HCl(2ml de solution 0,5N dans EtOH). Après évaporation du solvant,on reprend par l'acétone et obtient 110mg (57%) de 26 cristallisé,homogène par CCM. Rf = 0,3(éther-méthanol 4,5:1,5) et 0,35 (cellulose,butanol-éthanol-eau 4:1:5). F. 153-155° déc.,$\{\alpha\}_D^{22}$= -40,5°(c=0,2,H_2O). IR. (λ_{max}^{KBr}) : large bande à 3,4μ (νNH_3^+), 6,25μ,6,45 μ,6,62 μ(δNH_3^+),7,22 et 7,29 μ(CMe_2)

10,08,3,40, 9,51, 9,78, 8,21, 8,99, 8,60, 9,20, 6,62,7,29 ; RMN. (D_2O,60 MHz) : τ=3,93,d,1p.,$J_{1,2}$ =3,8 Hz(H-Cl); τ =5,02,t mal formé. 1p.(H-C2);τ =5,10-6,10,massif,3p. (H-C3,H_a-C4,H_b-C4);τ =8,46 et 8,61,2s,s x 3p.(CMe_2).

$C_7ClH_4NO_3$ (195,6) Calc. C 42,99 H 7,22 N 7,16 %
Tr. C 43,17 H 7,19 N 7,11 %.

Amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose-d_3 (25).

- 173mg(1 mmole)de 22 sont traités comme décrit pour la synthèse de 24 en substituant $LiAlD_4$ à $LiAlH_4$.On obtient 154mg(91%) de 25. IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,0μ (νNH), 4,59μ (νC-D), 6,23μ (δNH_2), 7,27 et 7,29μ (CMe_2) 9,89, 9,18, 7,27, 7,29, 8,59, 8,26, 11,17, 11,59,3,40, 10,39; RMN. (D_2O,CH_3CN T=8) : τ=4,09,d,1p.,$J_{1,2}$ =4,0 Hz(H-Cl); τ=5,38,d, 1p. (H-C2);τ =6,04,d,1p.(largeur à mi-hauteur env. 2Hz), $J_{4a,4b}$=8,8 Hz (H_a-C4);τ =6,48,d,1p.(largeur à mi-hauteur env. 3Hz)(H_b-C4); τ =8,52 et 8,68,2s,s x 3p.(CMe_2); SM. : 44(100), 100(76,1), 43 (51,3), 85(37,7), 28(24,6), 71(14,2), 86(12,1), 101(11,5), 145 (9,9,M^+-15), 60(8,9)...158(M^+-2).

Chlorhydrate de l'amino-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose-d_3 (27).

-Obtenu comme 26 avec un rendement de 52%. F. 152-155°dec.IR(λ_{max}^{KBr}) : 3,40μ (νNH_3^+), 4,25μ (νC-D), 6,20 et 6,41μ(δNH_3^+), 7,24 et 7,30μCMe_2) 9,49, 9,80, 3,40, 8,18, 7,24, 7,30, 10,09, 9,01, 8,59, 8,03 ; RMN.(D_2O,60 MHz) :τ =3,95,d,1p.,$J_{1,2}$ =3,9 Hz(H-Cl);τ =5,05,d,1p. (H-C2);τ =5,33,d,1p.,$J_{4a,4b}$ =8,9 Hz(H_a-C4);τ=5,77,d,1p.(H_b-C4); τ=8,47 et 8,63,2s,2 x 3p.(CMe_2).

Désoxy-3-(dinitro-3,5-benzamido)3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose (28).

-A 160mg de 24(1 mmole)dissous dans 8ml de pyridine on ajoute 240 mg(1,05 mmoles)de chlorure de dinitro-3,5-benzoyle.Après 14h à 20°,

on ajoute 0,15ml d'eau,agite 1/2 h puis verse la solution sur 50 gr de glace et extrait par 3 x 50ml de dichlorométhane.Les extraits organiques,lavés(HCl 0,5N glacé puis $NaHCO_3$ 5%),séchés($MgSO_4$), abandonnent par évaporation du solvant 253mg(84%) d'un solide qui recristallisé(méthanol-éther) fournit 230mg(76,5%) de 28. Rf= 0,6 (hexane-acétate d'éthyle 1:1). F. 207-207,5°.$\{\alpha\}_D^{22}$ = -68,2°(c= 1,7, $CHCl_3$). UV(EtOH) :229(16600). IR(λ_{max}^{KBr}) : 3,05µ (νNH), 6,1µ (νC=O), 6,5µ ,7,42µ (νNO_2), 7,25 et 7,29µ (CMe_2) 6,50, 7,42, 6,10, 9,20, 9,82, 13,76, 3,05, 7,67, 11,26, 7,29; RMN.($CO(CD_3)_2$,60 MHz) : τ=0,83-0,97,m,3p.(Ar); τ=4,14,d,1p.,$J_{1,2}$ =3,8 Hz(H-C1); τ=5,20 t déformé,1p(H-C2); τ=5,77-6,44,massif,3p.(H-C3,H_a-C4,H_b-C4); τ=8,55 et 8,69,2s,2 x 3p.(CMe_2).

$C_{14}H_{15}N_3O_8$ (353,3) Calc. C 47,60 H 4,28 N 11,89 %
Tr. C 47,74 H 4,33 N 11,90 %.

Désoxy-3-(dinitro-3,5-benzamido)3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose-d_3 (29).

-Obtenu comme 28 avec un rendement après recristallisation de 70%. F. 204-206,5°. IR (λ_{max}^{KBr}) : 3,01µ (νNH), 4,25µ(νC-D), 6,09µ (νC=O),6,48 et 7,42µ (νNO_2), 7,25 et 7,29µ(CMe_2) 7,42, 6,50,6,09, 9,20, 9,82, 13,77,3,01, 7,68, 8,27, 11,26 ; RMN.($CO(CD_3)_2$,60 MHz) : τ=0,83-0,97,m,3p.(Ar); τ=4,15,d,1p.,$J_{1,2}$ =3,8 Hz(H-C1) ; τ=5,23, d,1p. (H-C2) ; τ=5,87,d,1p.,$J_{4a,4b}$ ≃ 9,0 Hz(H_a-C4); τ=6,32,d,1p, (H_b-C4) ; τ=8,50 et 8,67,2s,2 x 3p.(CMe_2).

*Désoxy-3-(dinitro-3,5-benzamido)3-*L-* érythro-furannose* (30).

- Une solution de 70mg(0,2 mmoles) de 28 dans 10ml d'AcOH 60% est portée à reflux pendant 2h.Après évaporation des solvants on obtient 51mg(84 %)de cristaux qui recristallisés(acétate d'éthyle-hexane)fournissent 41mg(67%) de 30. Rf = 0,4 (AcOEt-hexane 4:1, révélable au réactif périodate -benzidine selon {138}). F. 166°déc. $\{\alpha\}_D^{22}$ = +31°(c=0,4,acétone). UV.(EtOH) : 229(17280). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,9 µ(νOH), 3,05µ (νNH), 3,25µ (νCH arom), 6,1µ (νC=O), 6,5 et 7,42µ (νNO_2),plus de pics isopropylidène, 7,42,6,50 6,10, 3,05, 13,79

9,37, 2,90, 10,82, 9,69, 8,93 . RMN.(DMSO-d_6,60 MHz) : τ=0,68-1,07,m,3p.(Aryle); τ=0,68-1,07,s,1p.échangeable; τ=3,62,s,1p.échangeable; τ=4,60,massif,1p.échangeable; τ=4,83,d,1p.,$J_{1,2}$ =2,0Hz (H-C1); τ=5,27,m,1p.,$J_{2,3}$ =4,6 Hz,$J_{3,4a}$ =7,6 Hz,$J_{3,4b}$ =7,8 Hz (H-C3); τ=5,86,t mal dessiné,$J_{4a,4b}$ =7,8 Hz(H-C4a); τ=6,16, t mal dessiné (H-C4b); τ≃ 6,0,dd,1p.(H-C2).

$C_{11}H_{11}N_3O_8$ (313,3) Calc. C 42,18 H 3,54 N 13,41 %
Tr. C 42,26 H 3,66 N 13,28 %

Désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-α-L-érythro-furannose (31).

-A une solution de 200mg(1,25 mmoles) de 24 dans 8ml d'EtOH on ajoute une solution de 0,54ml(5 mmoles) desalicylaldéhyde dans 8ml d'EtOH.Après 1h à 60°,31 est obtenu sous la forme d'un solide jaune(245mg,74%) par évaporation des solvants.La recristallisation(pentane) fournit 172mg(52%) de 31. Rf= 0,48(AcOEt-hexane 1:1) F. 144,5-148,5°.$\{\alpha\}_D^{22}$ = -99°(c=0,2,$CHCl_3$). UV.(EtOH) : 215(12755), 257(7101), 317(2169), 406(289). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,9 μ (νOH), 6,15μ (νC=N) 7,25 et 7,30 μ (CMe_2) 9,96, 6,15, 13,12, 7,82, 11,61, 9,0 9,19, 8,80, 8,21, 6,32 . RMN.($CDCl_3$) : τ=3,19,s,1p.,mal dessiné(OH); τ=1,57,s,1p.(CH=N); τ=2,53-3,33,m,4p.(Ar) ; τ=4,10,d,1p.,$J_{1,2}$= 3,8 Hz(H-C1) ;τ= 5,36,t mal dessiné,1p.(H-C2); τ=5,9-6,24,massif, 3p. (H-C3,H_a-C4,H_b-C4); τ=8,22 et 8,66,2s,2 x 3p.(CMe_2).

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263,3) Calc. C 63,87 H 6,51 N 5,33 %
Tr. C 63,95 H 6,69 N 5,79 % .

Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose (32).

-La technique décrite pour la préparation de 24 est appliquée à 400mg(2,14 mmoles) de 18 et 1,0g(26,3 mmoles) de $LiAlH_4$.On obtient 260mg(98%) de 32. Rf = 0,40(MeOH-AcOEt 1:1) ; sirop $\{\alpha\}_D^{23}$ = -38,6° (c=2,8,acétone). IR.(λ_{max}^{film}) : 3,0 μ (νNH), 6,20 μ (δNH_2), 7,25 et 7,30 μ (CMe_2) 9,81, 8,22, 11,38, 7,25, 9,09, 8,93, 9,28, 10,21, 3,39, 8,0 . RMN. (acétone-d_6,60 MHz) : τ=4,30,d,1p.,$J_{1,2}$ =3,9 Hz

(H-C1); τ=5,49,dd,1p.,$J_{2,3}$=5,8 Hz(H-C2); τ=5,80,qd,1p.,$J_{3,4}$=7,1 Hz, $J_{4,5}$=6,5 Hz(H-C4); τ=6,57,dd,1p.(H-C3); τ=7,95,s,2p.(NH_2) ; τ =8,50 et 8,72,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,72,d,3p.(H_3-C5). SM. : 71(100), 59 (70,9), 100(53,1), 43(36,9),99(36,3),73(29,3), 85(25,4), 57(24,3), 70(23,7), 158(20,3,M^+-CH_3).

$C_8H_{15}NO_3$ (173,1) Calc. C 55,54 H 8,74 N 8,10 %
Tr. C 55,49 H 8,72 N 8,07 %.

Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose (35).

-173mg(1 mmole) de 32 traités comme décrit pour la préparation de 26 fournissent 112mg(53%) de 35. Rf = 0,45(AcOEt-MeOH 1:1,ninhydrine +). F. 160-165°. $\{\alpha\}_D^{22}$= -9,5°(c=1,3,H_2O). IR.(λ_{max}^{KBr}) :3,50μ (νNH_3^+), 6,19 et 6,60μ (δNH_3^+), 7,26μ(CMe_2) 2,85, 9,14, 2,90, 3,46, 9,84, 9,37, 11,40, 8,11, 8,51, 9,69. RMN.(D_2O,60 MHz) : τ=4,04,d, 1p.,$J_{1,2}$=3,9 Hz(H-C1);τ=5,00,dd,1p.,$J_{2,3}$=5,8 Hz(H-C2); τ=5,40,qd, 1p.,$J_{3,4}$=6,9 Hz,$J_{4,5}$≃ 6,5 Hz(H-C4);τ =5,97,dd,1p.(H-C3);τ =8,38 et 8,60,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,55,d,3p.(H_3-C5). SM. : 31(100), 59(68,6), 43(57,1), 74(56,5), 45(53,5), 29(40,9), 58(22,7), 28(21,6), 71 (20,5), 100(18,2)...173(5,7,M^+-HCl), 518(4,5,M^+-HCl-CH_3).

$C_8ClH_{16}NO_3$ (209,6) Calc. C 45,83 H 7,69 N 6,68 Cl 16,90 %
Tr. C 45,82 H 7,58 N 6,82 Cl 16,94 %.

Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose-d_3(33).

-Obtenu avec un rendement de 98% en substituant $LiAlD_4$ à $LiAlH_4$ selon la technique décrite pour la préparation de 25.Sirop.IR(λ_{max}^{film}): 3,00 μ(νNH) ,4,60 μ(νC-D), 6,22μ (δNH_2), 7,22 et 7,28μ (CMe_2)3,40, 9,21, 9,97, 8,25, 7,28, 7,22, 8,56, 9,58, 7,97, 3,0. RMN.(acétone-d_6,60 MHz) : τ=4,29,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1);τ=5,51,d,1p.(H-C2); τ=5,83,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,7 Hz(H-C4);τ=8,50 et 8,72,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,73,d,3p.(H_3-C5). SM. : 72(100), 100(46,8), 43(44,5), 74(34,0), 44(33,4), 58(27,8), 85(23,9), 71(22,2), 59(16,6), 159(12,5,M^+-CH_3).

Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose-d_3 (36).

- 52mg(50%) sont obtenus à partir de 87mg de 33 par la technique décrite pour 27. F. 159-163°. IR. (λ_{max}^{KBr}) : 3,49μ (νNH_3^+), 4,58μ (νC-D), 6,20 et 6,61μ(δNH_3^+), 7,28μ (CMe_2) 2,90, 3,49, 9,83, 9,12, 11,40, 9,36, 8,12, 8,51, 6,61, 9,67. RMN. (D_2O,60 MHz) ττ=4,02,d, 1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1);τ=5,01,d,1p.(H-C2);τ=5,37,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,6 Hz (H-C4);τ=8,38 et 8,60,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ=8,56,d,3p.(H_3^-C5). SM. : 72(100), 100(62,4), 74(38,0), 44(30,4), 58(29,6), 36(28,0), 85 (27,0), 71(23,1), 159(17,8,M^+-CH_3-HCl).

Essais comparatifs de réduction de 18.

-195mg(1 mmole) de 18 sont soumis à la réduction selon un des protocoles 1 à 11(cf tableau sous II.2.4.).Après réaction,l'excès d'hydrure est détruit par addition d'eau et le milieu réactionnel extrait par Et_2O.La phase organique séchée($MgSO_4$),est évaporée à sec et reprise par un mélange de 20 ml de CH_2Cl_2,1ml de pyridine et 1ml(7 mmoles) de $(CF_3CO)_2O$.Après ½h à 0° et ½h à 20°, le milieu réactionnel est versé sur 30g de glace,extrait (3 x 30ml de $CHCl_3$) et les extraits organiques lavés(HCl N,$NaHCO_3$ 10% dans H_2O),séchés($MgSO_4$),sont évaporés à sec puis soumis à l'analyse par CGL.Les pics les plus constants et les plus importants ont été repérés par des lettres et leurs $V_{RR}^{180°}$ sont les suivants :A(0,07), B(0,09), C(0,13), D(0,21), E(0,72), F(0,80), G(0,29), H(0,31), I(0,70), J(0,69). Les résultats sont portés dans le tableau(voir sous II.2.4.).La structure de certains des composés obtenus A(42), D(40),E(43),a été établie par comparaison avec des échantillons authentiques obtenus soit par trifluoroacétylation du composé adéquat dans les conditions décrites ci-dessus(43),soit par séparation en chromatographie gazeuse préparative(40,42:voir sous II.2). Les mélanges ont d'autre part été soumis à l'analyse par CGL.-SM-. à l'aide d'un chromatographe *Perkin-Elmer 990* couplé à un spectromètre de masse *RMU 6L Hitachi Perkin-Elmer*. Il ne se forme de 42 (CGL) ni lors de la trifluoroacétylation de 18,ni lors du trai-

tement de 40 par des mélanges $(CF_3CO)_2O$-pyridine et CF_3COOH-pyridine. Lors de la réduction de 18 (protocole 3) il ne se forme pas de désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinofurannose, alors même que la trifluoroacétylation du miliau réactionnel conduit à 13,5% de 42.

Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)-3-O-isopropylidène-1,2-β-D-lyxofurannose (37).

- Le traitement de 216mg (1,25 mmoles) de 32 par du chlorure de dinitro-3,5-benzoyle selon la technique décrite pour la préparation de 28 conduit à 380mg (83%) de 37. L'échantillon analytique (280mg, 61%) est obtenu par recristallisation ($MeOH-Et_2O$). Rf =0,78. F. 149-150°. $\{\alpha\}_D^{19}$ = -5,8° (c=0,9, $CHCl_3$). UV. (EtOH) : 229 (11830). IR. (λ_{max}^{KBr}) : 2,93 μ (νNH), 5,95 μ (νC=O), 6,45 et 7,45 μ (νNO_2), 7,24 et 7,26 μ (CMe_2) 7,45, 6,45, 5,95, 6,58, 8,93, 9,84, 13,84, 11,43, 7,24, 13,64. RMN. (acétone-d_6, 100 MHz) : τ =0,83, t, 1p., $J_{2',4'}$ = $J_{4',5'}$ =2,4 Hz (H-C4'); τ =1,06, d, 2p. (H-C2' et H-C5'); τ =3,06, s élargi, 1p. (NH); τ = 4,14, d, 1p., $J_{1,2}$=3,3 Hz (H-C1); τ ≃ 5,23, t, 1p., $J_{2,3}$ ≃ 3,3 Hz (H-C2); τ ≃ 5,32, qd, 1p., $J_{3,4}$ ≃ 6,5 Hz, $J_{4,5}$=6,6 Hz (H-C4); τ ≃ 5,45, dd, 1p. (H-C3); τ =8,35 et 8,61, 2s, 2 x 3p. (CMe_2); τ =8,68, s, 3p. (H_3-C5).

$C_{15}H_{17}N_3O_8$ (367,3)	Calc.	C 49,09	H 4,67	N 11,45 %
	Tr.	C 49,08	H 4,59	N 11,37 %.

Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)-3-β-D-lyxofurannose (38).

- Une solution de 110mg (0,3 mmoles) de 32 dans 10ml d'AcOH 60% est maintenue 2h à reflux. L'évaporation du solvant fournit 70mg (71%) de 38. L'échantillon analytique (45mg, 46%) est obtenu par recristallisation (AcOEt-hexane). Rf =0,70 (AcOEt, révélable au réactif périodate-benzidine selon {138}). F. 163-164°. $\{\alpha\}_D^{22}$ = +38,8° (c=0,4, MeOH). UV. (EtOH) : 228 (17150). IR. (λ_{max}^{KBr}) : 2,95 μ (νOH), 3,04 μ (νNH), 6,02 μ (νC=O), 6,47 et 7,43 μ (νNO_2) 7,43, 6,47, 6,02, 2,95, 13,68, 9,80, 9,56, 3,04, 9,19, 6,14. RMN. (DMSO-d_6, 60 MHz) : un seul anomère visible. : τ =0,90, d, 2p., $J_{2',4'}$ = $J_{4',5'}$ =3,8 Hz

(H-C2'et H-C5'); τ=1,04,t,1p.(H-C4'):τ=1,22 et 1,37,2s,1D.échangeable; τ=3,75 et 4,55,2s élargi,2p. échangeables; τ=4,84,d,1D., $J_{1,2}$= 2,7 Hz(H-C1); τ≃5,43,qd,1p.,$J_{3,4}$≃ 6,4 Hz,$J_{4,5}$≃ 6,6 Hz(H-C4); τ≃ 5,62,dd,1p.,$J_{2,3}$≃ 5,7 Hz(H-C3);τ ≃5,91,dd,1p.(H-C2); τ=8,89, d,3p.(H_3-C5).

$C_{12}H_{13}N_3O_8$ (327,3) Calc. C 44,05 H 4,01 N 12,84 %
Tr. C 44,13 H 4,20 N 12,74 %.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-β-D-lyxofurannose (39).

- 200mg(1,15 mmoles) de 32 traités comme décrit plus haut pour la synthèse de 31 conduisent à 195mg(60%) de 39. Rf =0,40(AcOEt-hexane 1:2). F. 116-117° .$\{\alpha\}_D^{19}$ = -60,3°(c=2,0,$CHCl_3$). UV.(EtOH) : 215 (13880),256,5(9440),317(2600),404(470). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,90 μ (νOH), 7,26 et 7,31μ (CMe_2) 6,14, 11,43, 9,86, 9,00, 13,04, 8,26, 7,83, 9,15, 8,79, 10,05. RMN.(100 MHz) : τ=3,34,s,1p.(OH); τ=1,54, s,1p.(CH=N); τ=2,48-3,24,m,4p.(Aryle);τ=4,11,d,1p,,$J_{1,2}$=4,0 Hz (H-C1);τ=5,28,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,2 Hz(H-C2);τ=5,59,qd,1p.,$J_{3,4}$=7,0 Hz, $J_{4,5}$=6,3 Hz(H-C4);τ=6,01,dd,1p.(H-C3);τ=8,34 et 8,67,2s,2 x 3p. (CMe_2);τ=8,57,d,3p.(H_3-C5).

$C_{15}H_{19}NO_4$ (277,3) Calc. C 65,04 H 6,91 N 5,06 %
Tr. C 65,16 H 6,95 N 5,06 %.

Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose (44).

- La technique décrite pour la préparation de 24 est appliquée à 1,1g(5,88 mmoles) de 20 et 2,24g(58,8 mmoles) de $LiAlH_4$.On obtient 0,832g(82%) de 44 sous forme d'un sirop homogène.Rf = 0,65 (MeOH-AcOEt 1:1,ninhydrine +); sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$= + 164,8°(c=1,7,acétone). IR (λ_{max}^{film}) : 2,98μ (δNH), 6,20 μ(νNH_2), 7,29 et 7,32μ (CMe_2) 9,87, 11,46, 8,27, 9,59, 8,59, 9,18, 7,32, 7,29, 8,88, 8,09. RMN. (60 MHz) : τ=4,16,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ =5,49,dd,1p.,$J_{2,3}$= 4,8 Hz(H-C2); τ=6,24,qd,1p.,$J_{3,4}$=9,0 Hz,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4); τ=7,29, dd,1p.(H-C3);τ=8,44 et 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ=8,69,d,3p.(H_3-C5).

SM. 71(100), 100(41,2), 43(32,9), 73(29,5), 70(26,3), 57(22,9), 85(19,8),158(18,2,M^+-CH_3), 72(12,1), 98(10,9).

$C_8H_{15}NO_3$ (173,1) Calc. C 55,54 H 8,74 N 8,10 %
Tr. C 55,25 H 8,84 N 7,94 %

Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose (46).

-A une solution de 173mg(1 mmole) de 44 dans 5ml d'EtOH on ajoute la quantité stoechiométrique d'HCl(2 ml de solution 0,5N dans EtOH). Après évaporation du solvant on reprend par l'acétone et obtient 132mg(63%) de cristaux de 46. Rf = 0,58(AcOEt-MeOH 1:1,ninhydrine +). F. 152°dé$\{\alpha\}_D^{23}$= +48,1°(c=1,0,H_2O). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,51μ (νNH_3^+), 6,37 et 6,79 μ(δNH_3^+), 7,29 et 7,32μ (CMe_2) 9,29, 6,79,3,51, 9,93, 9,18, 9,08, 7,59, 7,29, 9,81, 11,27. RMN. (D_2O,60 MHz) : τ=3,93,d, 1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ=5,00,t,1p.,$J_{2,3}$=5,0 Hz(H-C2);τ=5,67,qd, 1p.,$J_{3,4}$=9,9 Hz,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4);τ=6,60,dd,1p.(H-C3);τ =8,40 et 8,60,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ=8,59,d,3p. (H_3-C5) . SM. : 71(100),57(64,1), 43(55,1), 100(42,4), 70(34,5), 73(28,9), 85(28,3),56(26,1), 58 (25,8),158(23,2,M^+-CH_3-HCl).

$C_8ClH_{16}NO_3$ (209,6) Calc. C 45,83 H 7,69 N 6,68 Cl 16,90 %
Tr. C 45,87 H 7,78 N 6,71 Cl 17,07 %.

Amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose-d_3(45).

- 250mg(1,34 mmoles) de 20 sont traités comme décrit pour la synthèse de 44 en substituant $LiAlD_4$ à $LiAlH_4$.On obtient 191mg(82%) de 45. IR. (λ_{max}^{film}) : 3,02μ (νNH), 4,68μ (νC-D), 6,28μ(δNH_2), 7,28 et 7,31μ (CMe_2) 9,89, 9,37, 9,22, 8,27, 8,61, 11,37, 7,28, 7,31, 7,97, 11,03. RMN. (60 MHz) :τ =4,18,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1);τ=5,49, d,1p.(H-C2);τ=6,22,q,1p.,$J_{4,5}$=5,9 Hz(H-C4);τ =8,44 et 8,62,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,68,d,3p.(H_3-C5). SM. : 72(100),100(51,9), 58(39,9), 44(37,1), 71(36,4), 43(29,4), 74(27,5), 85(24,6),159(15,4,M^+-CH_3), 73(13,9).

Chlorhydrate de l'amino-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose (47).

- Obtenu à partir de 45 comme décrit pour la synthèse de 46.Rendement 52%. F. 149-151°dec.IR. (λ_{max}^{KBr}) : 3,50 μ (νNH_3^+), 4,53 μ (ν C-D), 6,34 et 6,55 μ (δNH_3^+), 7,28 μ (CMe_2) 3,50, 6,34, 9,28, 9,77, 9,01, 7,28, 8,28, 6,55, 8,62, 7,91. RMN.(D_2O,60 MHz) : τ =3,96,d,1p.,$J_{1,2}$ =4,0 Hz(H-C1); τ =4,98,d,1p.(H-C2); τ =5,70,q,1p.,$J_{4,5}$=5,8 Hz(H-C4); τ =8,40 et 8,58,2s, 2 x 3p.(CMe_2); τ =8,59,d,3p.(H_3-C5). SM. : 72 (100), 58(69,5), 100(44,6), 44(37,9), 71(34,2), 43(28,1), 74(27,9), 85(25,3), 57(22,9),159(19,4,M^+-CH_3-HCl).

Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-0-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose (48).

- Le traitement de 216mg(1,25 mmoles) de 44 par du chlorure de dinitro-3,5-benzoyle(300mg, 1,3 mmoles) selon la technique décrite pour la préparation de 28 conduit à 545mg(87%) de 48.L'échantillon analytique(387mg, 62%) est obtenu par recristallisation(AcOEt-hexane). Rf = 0,60(AcOEt-hexane 1:1). F. 169,5-170° $\{\alpha\}_D^{23}$= +72,8° (c=0,9,$CHCl_3$). UV.(EtOH) : 229(15280). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,05 μ (νNH), 6,08 μ (νC=O), 6,50 et 7,47 μ (νNO_2), 7,28 μ (CMe_2) 7,47, 6,50, 6,08, 9,78, 13,70, 9,21, 6,37, 11,37, 9,45, 8,56 .RMN. (acétone-d_6,100 MHz) τ =0,93,s,3p.(Aryle); τ =1,53,m,1p.(NH); τ =4,10,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz (H-C1); τ =5,16,t,1p.,$J_{2,3}$=4,0 Hz(H-C2); τ =5,82,dd,1p.,$J_{3,4}$=9,0 Hz (H-C3); τ =5,86,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,0 Hz (H-C4); τ =8,52 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ = 8,69,d,3p.(H_3-C5).

$C_{15}H_{17}N_3O_8$ (367,3) Calc. C 49,09 H 4,67 N 11,45 %
Tr. C 49,13 H 4,64 N 11,50 %

Didésoxy-3,5-(dinitro-3,5-benzamido)3-ribofurannose (49).

-Une solution de 80mg (0,22 mmoles) de 48 dans 10ml d'AcOH 60% est portée à reflux pendant 2h.Après évaporation des solvants on obtient 54mg(75%) de 49 qui recristallisé(acétone-hexane) fournit l'échantillon analytique (41mg,57%). Rf = 0,68(AcOEt,révélable au

réactif périodate-benzidine selon {138} . F. 185,5-187°.$\{\alpha\}_D^{23}$ = +55,5°. UV.(EtOH) : 230(15480). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,97 μ (νOH), 3,08 μ (νNH), 6,08 μ (νC=O), 6,51 et 7,48 μ (νNO_2) 7,48, 6,51, 6,08, 9,98, 3,08, 9,57, 13,69, 9,28, 10,87, 2,97. RMN.(DMSO-d_6,60 MHz).On distimgue les 2 anomères par H_1 qui sont dans un rapport α : β 30:70 dans $(CD_3)_2CO$ et 25:75 dans DMSO.L'isomère β donne le spectre suivant : τ =0,84,d,3p.(Aryle); τ =1,01,massif,1p.; τ =3,60,massif, 1p.; τ =4,54,massif,1p.; τ =4,91,d,1p.,$J_{1,2}$ ≃ 1,0 Hz(H-C1); τ =5,50-6,20,massif,3p.(H-C2,H-C3, H-C4); τ =8,73,d,3p.,$J_{4,5}$=5,1 Hz(H_3-C5). Après adjonction de D_2O les pics à 1,01, 3,60 et 4,54 disparaissent.

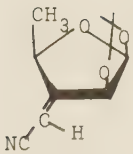
$C_{12}H_{13}N_3O_8$ (327,3) Calc. C 44,05 H 4,01 N 12,84 %
Tr. C 44,26 H 4,13 N 12,68 %.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-salicylidènamino-3-α-D-ribofurannose (50).

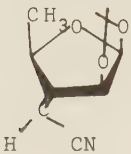
- 150mg(0,87 mmoles) de 44 traités comme décrit plus haut pour la synthèse de 31 conduisent à 0,182g(75%) d'un sirop comportant presqu'exclusivement 50.L'échantillon analytique(120mg,50%) obtenu par CCM.préparative (AcOEt-hexane 1:1) cristallise spontanément.Rf =0,65 (AcOEt-hexane 1:1). F. 68,5-69,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$ = +144,8°(c=0,8,$CHCl_3$). UV. (EtOH) : 222(15080),256(10530),319(3070),404(260). IR.(λ_{max}^{film}) : 3,45 μ (νOH lié), 6,15 μ (νC≡N), 7,26 et 7,31 μ (CMe_2) 7,84, 6,15, 9,81, 9,01, 13,20, 8,26, 8,70, 9,22, 11,43, 8,59 RMN.(60 MHz) : τ =1,42,s,1p.(CH=N); τ =2,2-3,2,m,4p.(Aryle); τ =4,04,d,1p.,$J_{1,2}$ = 3,8 Hz(H-C1); τ =5,27,dd,1p.,$J_{2,3}$=4,7 Hz(H-C2); τ =5,61,qd,1p.,$J_{3,4}$= 9,0 Hz,$J_{4,5}$=6,0 Hz (H-C4); τ =6,71,dd,1p.(H-C3); τ =8,40 et 8,67, 2s, 2 x 3p.(CMe_2); τ = 8,73,d,3p.(H_3-C5).

$C_{15}H_{19}NO_4$ (277,3) Calc. C 65,04 H 6,91 N 4,82 %
Tr. C 65,18 H 6,98 N 5,16 %.

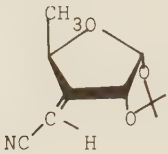
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.3.



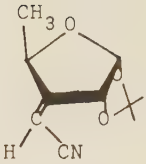
52



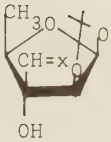
53



54

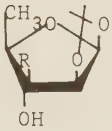


55



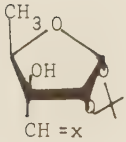
56 x = O

57 x = $NOCH_3$



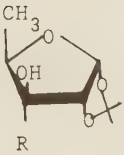
58 R = CH_2OH

59 R = CHDOH



60 x = O

61 x = $NOCH_3$



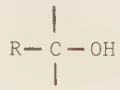
62 R = CH_2OH

63 R = CHDOH

II.3. FORMATION DE SUCRES RAMIFIES DU TYPE A

II.3.1. Généralités

Comme nous l'avons vu(cf.introduction générale)les sucres ramifiés sont dits de type A si la chaîne latérale remplace un hydrogène :



Il existe une dizaine de sucres ramifiés naturels de ce type. Si l'apiose et l'hamamelose {139}peuvent être isolés de végétaux supérieurs,la plupart sont toutefois des constituants d'antibiotiques élaborés par des microorganismes variés {140}.

Ces sucres ont généralement des ramifications monocarbonées ($-CH_3$(mycarose),$-CH_2OH$(apiose),-CHO(streptose)),exception faite de l'aldgarose et d'un produit de structure voisine tous deux porteurs de la ramification $-CHOH-CH_3$ {141-144}.

L'accès aux sucres ramifiés de type A est possible par diverses voies :

- traités par le diazométhane,les aldocétoses donnent des spirosucres depuis lesquels on peut obtenir des sucres ramifiés de type A portant comme chaîne latérale $-CH_2OH$(traitement par OH^-) ou $-CH_3$ (traitement par $LiAlH_4$) {145-146}.
- traités par les organomagnésiens,les aldocétoses donnent des sucres de type A; les groupements alkyles sont introduits directement,les groupements formyle et hydroxyméthyle,par l'intermédiaire d'un groupement vinyle qui est ensuite oxydé par l'ozone {139}.
- traités par les réactifs de *Wittig*,les aldocétoses donnent des alcènes dont la nature dépend de celle du réactif.Par dihydroxylation($KMnO_4$),les dérivés méthyléniques donnent les sucres A de type apiose,les dérivés cyanovinylidéniques,les sucres A de

type streptose facilement réduits en sucres du type apiose {48,75, 147-149} .

En 1971, *J.Laurens* {150}a décrit une voie conduisant soit à des sucres de type A soit à des sucres de type B.Par addition de nitrométhane, les *céto*sucres donnent des dérivés nitrométhylés de type A,réductibles en amines ou transformés par élimination en α-nitrooléfines,intermédiaires de synthèse de sucres de type B(réduction catalytique).

La synthèse du streptose par *Dyer et coll.*{96}en 1965 a constitué le premier exemple de synthèse stéréosélective d'un sucre ramifié du type A dont la chaîne latérale est un groupement formyle. Cette technique qui fait intervenir l'action d'un organomagnésien vinylique présente deux intérêts majeurs,sa généralité et sa haute stéréosélectivité,dès lors que l'accessibilité des deux faces du carbonyle est différente ce qui est le cas en général.Cette stéréosélectivité limite l'usage de la réaction décrite par *Dyer* à la synthèse de sucres ramifiés portant leur chaîne latérale sur la face la moins encombrée du cycle; nous choisissons pour notre part la méthode mise au point dans notre laboratoire,qui utilise les réactifs de *Wittig* et qui est complémentaire de celle de *Dyer* puisqu'elle conduit stéréosélectivement à des sucres ramifiés dont la chaîne latérale se trouve sur la face la plus encombrée(*endo*) du cycle.

La réaction de *Wittig* a fait l'objet,à partir de 1953,de nombreux travaux dont les plus importants sont ceux de *Wittig*.Il publia tout d'abord avec *G.Geissler* {151}la réaction du méthylènetriphénylphosphorane sur la benzophénone qui conduit,avec un excellent rendement,au diphényléthylène et à l'oxyde de triphénylphosphine :

$$(C_6H_5)_3P{=}CH_2 \quad + \quad (C_6H_5)_2CO \longrightarrow (C_6H_5)_2C{=}CH_2 \quad + \quad (C_6H_5)_3PO$$

Ses publications suivantes {152-153 }montrent le très grand intérêt de cette nouvelle réaction et élargissent son champ d'application.De nombreux auteurs participent au développement très rapide de cette nouvelle méthode de synthèse des alcènes et de fréquentes revues paraissent à ce sujet {154-162}.

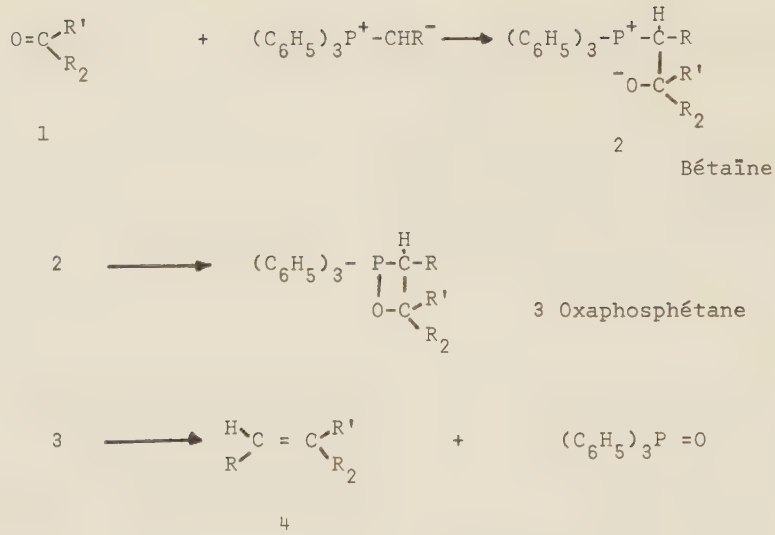
En plus du domaine très riche des applications de la réaction de *Wittig* ,son mécanisme et la stéréochimie qui en dépend font l'objet de travaux multiples et variés {163-167}.

Dans le domaine de la chimie des glucides,c'est surtout l'action d'ylides stabilisés sur des *aldéhydo*-sucres à groupements hydroxyles libres ou bloqués qui intéresse les chercheurs.L'allongement de la chaîne carbonée est ainsi possible et les auteurs russes,principalement,décrivent de nombreuses synthèses de ce type (par ex.{168-173},pour une revue cf.{174}.

Sur les *céto*sucres les travaux les plus importants ont été effectués par *A.Rosenthal* {47,49,175-176},et,par notre laboratoire {75-76,83-84,147,177-178}.

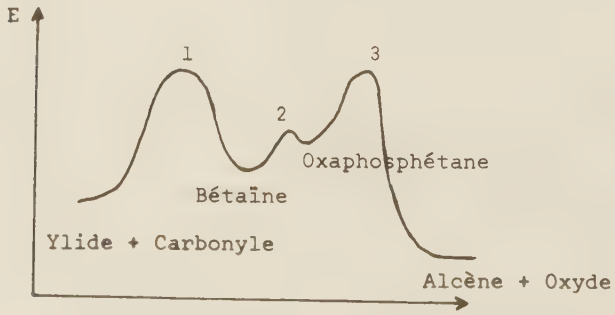
J.M.Bourgeois {75-76,147},travaillant sur les cétones di-O-isopropylidène-1,2:5,6-*D-xylo*-hexofurannosul-3-ose et sur l'épimère en C-4 de configuration *ribo*,fut le premier à observer que les mêmes alcènes pouvaient être également formés depuis l'ulose *xylo* et depuis l'ulose *ribo* en plus des isomères attendus de configuration *ribo*,par action des ylides modérément stabilisés tels $(C_6H_5)_3P{=}CHR$ où R $=C_6H_5$ ou SCH_3.

Le mécanisme de la réaction a été proposé par *Wittig* lui-même dès 1953 {151}et n'a pas été modifié dans ses bases par les nombreux travaux ultérieurs,mais a seulement été précisé pour expliquer tel ou tel résultat expérimental.



Si l'existence de l'intermédiaire bétaïne n'est plus douteuse, celle de l'oxaphosphétane est moins solidement prouvée. Si cet intermédiaire existe, sa formation doit être facilement réversible tandis que sa décomposition en alcène et en oxyde de triphénylphosphine parfaitement irréversible. Sa concentration dans le milieu est donc très faible et les auteurs s'accordent à dire que son rôle n'est pas déterminant sur le cours de la réaction.

Compte tenu de ces intermédiaires, le profil énergétique suivant a été proposé {163} pour la réaction de *Wittig* :



L'énergie relative des états de transitions 1,2 et 3 dépend de nombreux facteurs(nature de l'ylide,nature du composé carbonylé,nature du solvant,température de réaction,présence de particules étrangères,conditions opératoires,catalyse...)dont l'influence a été répertoriée dans la thèse de *J.M.Bourgeois* {76}.

Pour terminer ces généralités rappelons que les avantages de la réaction de *Wittig* sur les autres synthèses classiques des alcènes sont :

- l'introduction d'une nouvelle fonction parallèlement à la double liaison en une opération
- la position non ambigue de la nouvelle double liaison qui vient toujours remplacer la fonction carbonyle de départ
- la variété des groupements qu'elle permet d'introduire
- la spécificité de la réaction qui n'entre que très rarement en compétition avec d'autres réactions sur les autres fonctions de la molécule.

II.3.2. Formation des dérivés cyanovinylidéniques

Traitée par du cyanométhylènetriphénylphosphorane en présence d'acide benzoïque comme catalyseur,la cétone 5 conduit avec un excellent rendement (88%,après séparation chromatographique) à un mélange des sucres attendus 52 et 53 dans un rapport 52 (*cis*)[1]:53 (*trans*)[1] d'environ 1:1 (CGL).Les composés 52 et 53 sont isolés par CGL.préparative.

Soumise à la même réaction,la cétone 7 fournit avec un rendement de 95% après séparation chromatographique les deux isomères géométriques 54 et 55,dans un rapport *cis*: *trans* de l'ordre de 70:30(68 à 73:32 à 27).

Contrairement à ce qui a été observé en série pyrannosique {178} aucune inversion de configuration au niveau d'un des carbones en α du carbonyle n'a lieu. Cela confirme les résultats obtenus en

1)Nous appelons *cis* l'isomère dans lequel l'hydrogène du groupement cyanométhylène(H-C3')et le carbone allylique de la chaîne principale de plus faible indice numérique(C-2)sont en disposition relative *cis*.

série furannique par *J.M.Bourgeois* {76} qui ne constate cette inversion qu'avec les ylides moyennement stabilisés.

L'attribution des configurations *cis* ou *trans* des alcènes cyanés est faite par RMN.sur la base du déblindage par le groupement cyano des protons avec lesquels il se trouve en disposition cisoïde: H-C4 et H_3-C5 pour les isomères *cis*, H-C2 pour les isomères *trans* (cf tableau).

Les petites irrégularités dans les déblindages que l'on remarque dans le tableau sont dues à des différences dans les conformations de ces molécules et sont ainsi utiles à l'analyse conformationnelle de ces composés {98}.

Voir tableau 3. page suivante.

L'étude des spectres de RMN permet également de déterminer la disposition relative *cis* ou *trans* de C-5 et du cycle dioxolanne, une constante de couplage $^4J_{2,4}$ étant comme nous l'avons précédemment montré (voir II.1.) indicative de la configuration *endo* de H-C4 pour les dérivés furannosiques dont C-3 est hybridé sp^2 et qui portent un groupement O-isopropylidène-1,2.

Le spectre de RMN des deux sucres insaturés *trans* de configuration α-*érythro* et β-*thréo* met en évidence ce phénomène.

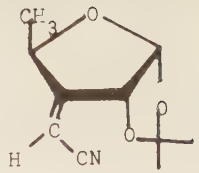
voir figures 5. et 6.

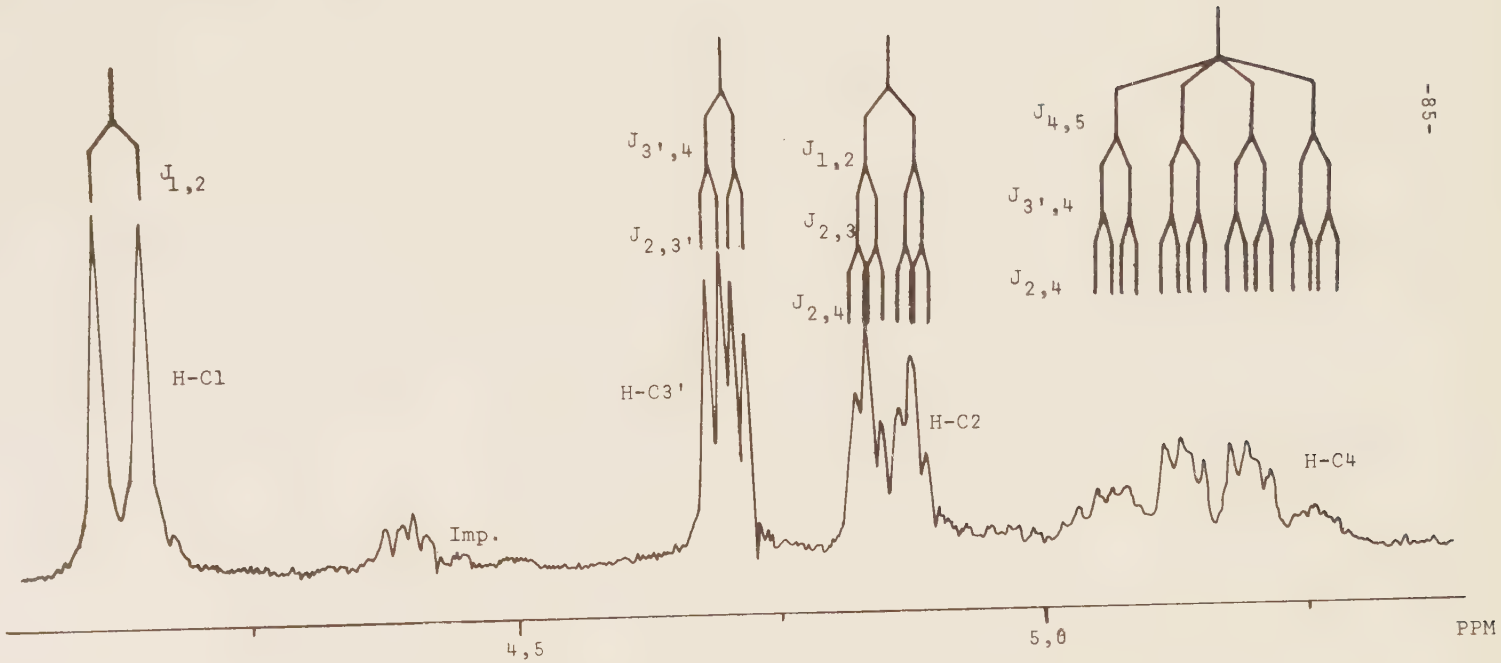
Tableau 3. *Quelques paramètres des spectres de RMN des sucres insaturés ramifiés 52-55.*

No du composé	Configuration au niveau des carbones sp^3	Configuration au niveau des carbones sp^2	τ H-C3'	τ H-C2	τ H-C4	τ H-C5	τ H-C5-τ H-C4
52	β-D-*thréo*	*cis*	4,38	5,09	5,04	8,34	3,30
53	β-D-*thréo*	*trans*	4,64	4,86	5,34	8,53	3,19
$\tau_{52}-\tau_{53}$			-0,26	+0,23	-0,30	-0,19	+0,11
54	α-D-*érythro*	*cis*	4,38	5,03	4,91	8,45	3,53
55	α-D-*érythro*	*trans*	4,71	4,86	5,16	8,67	3,51
$\tau_{54}-\tau_{55}$			-0,33	+0,17	-0,25	-0,22	+0,02

Fig. 5. *Spectre de RMN (100 MHz) partiel (τ 4-5,5) de l'alcène cyané de configuration* thréo *en expansion 250 Hz.*

Fig. 6. *Spectre de RMN (100 MHz) partiel(τ 4-5,5)de l'alcène cyané de configuration trans érythro en expansion 250 Hz,mettant en évidence un couplage* $^{4}J_{2,4}$.





Comme nous l'indiquons dans la partie pratique cette réaction donne d'excellents rendements en alcènes cyanés,que l'on opère avec l'ylide préparé extemporanément dans le milieu réactionnel ou l'ylide isolé pur.La séparation des isomères,impossible par chromatographie sur plaques,tant dans la série *thréo* que dans la série *érythro*,a été réalisée par CGL.

voir chromatogrammes : figures 7 et 8.

Nous pouvons remarquer que la cétone *érythro* réagit beaucoup plus rapidement que la cétone *thréo* .Cela provient vraisemblablement du fait que l'hybridation favorisée de la cétone *thréo* au niveau de C-3 est sp^2 alors que celle de la cétone *érythro*est sp^3.Ces vitesses relatives de réaction sont confirmées par les résultats obtenus par *J.M.Bourgeois* {76}.

Nous avons toujours ajouté 0,3 équivalent d'acide benzoique comme catalyseur,suivant les observations de *J.M.Chalet* {177}et bien que *J.M.Bourgeois* {76} ait observé que ses cétones ne sont pas sensibles à cette action catalytique.

Nous pouvons résumer par un tableau quelques paramètres de nos réactions :

voir tableau 4. page suivante .

Tableau 4. *Réactions du cyanométhylènetriphénylphosphorane* .

Cétosucre utilisé	Durée (h)	Temp.	Equ. ylide	Equ. ac.benzoique	Rendt.	*cis-trans*	F	$\{\alpha\}_D(CHCl_3)$	$V_{RR}^{180°}$
5	a) 15	30°	1,3	0,3	88%	56:44	*trans* 44-46°	-172,6°	0,55
	b) 18	60°	1,1	0,3	80%	52:48	*cis* 49-50°	-1,7°	0,39
7	a) 15	30°	1,3	0,3	95%	73:27	*trans* 48-50°	+284°	0,46
	b) 6	60°	1,1	0,3	53%	68:32	*cis* sirop	+212°	0,30

Fig. 7. *Chromatogramme du milieu réactionnel de la cyanométhylénation de 5.*

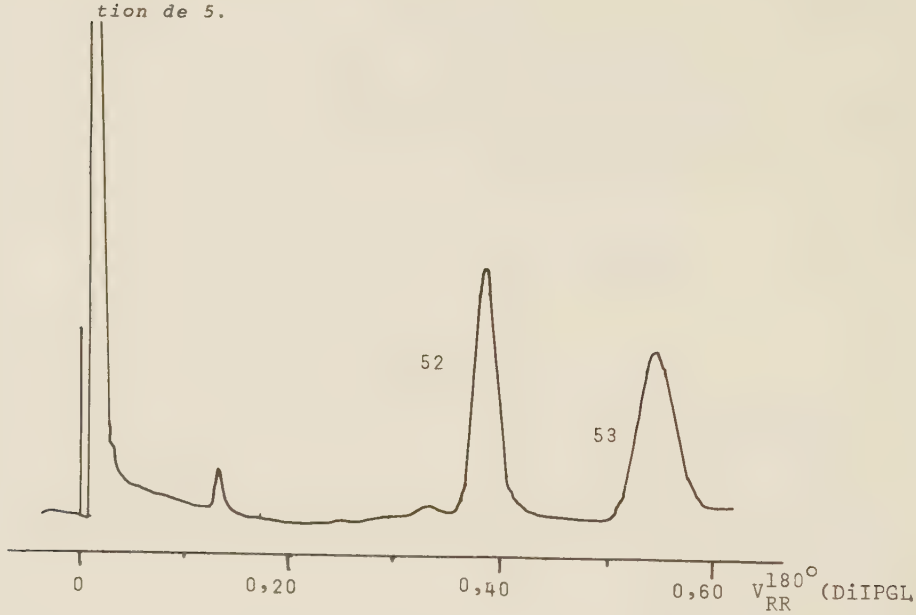
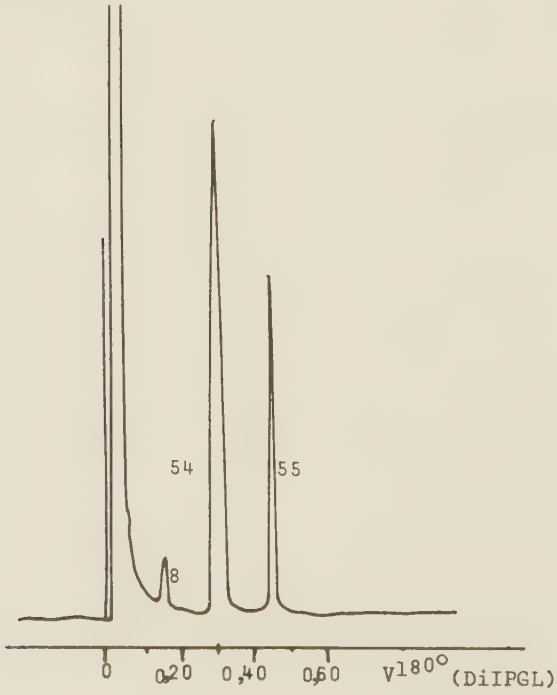
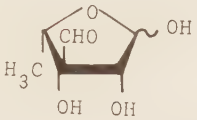


Fig. 8. *Chromatogramme du milieu réactionnel de la cyanométhylénation de 7.*



II.3.3. Synthèse d'analogues du streptose et de dérivés

Le streptose,isolé de la streptomycine et préparé par *Dyer et coll.*{96} possède la structure suivante :

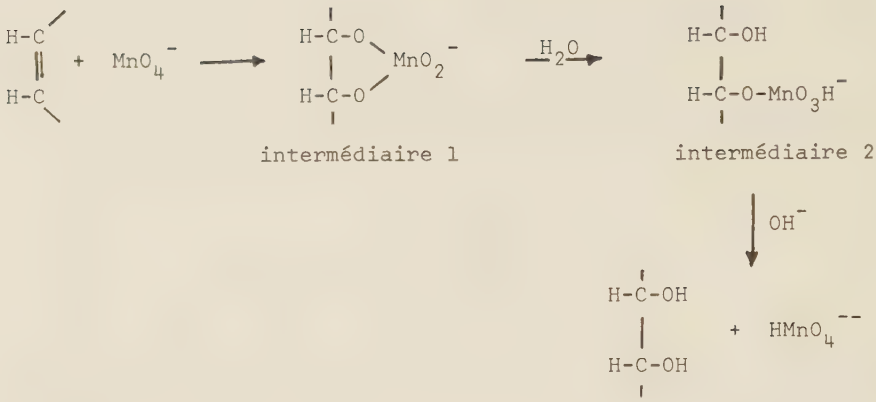


Par dihydroxylation($KMnO_4$) des mélanges de sucres cyanovinylidéniques 52 + 53 ou 54 + 55 nous obtenons des composés qui ne sont pas des cyanhydrines mais des gem-hydroxy-formyles dont les fonctions sont révélées par IR (νOH,νC=O)et RMN (singulet d'un proton, formyle $\tau \approx 0,05$).

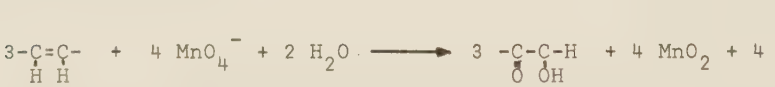
Le permanganate de potassium,utilisé comme réactif, est connu depuis longtemps en chimie organique.Les mécanismes d'oxydation des produits organiques par le permanganate sont souvent complexes {179-180},on a pu cependant montrer qu'il agit soit comme accepteur d'électrons (transformation en anion manganate),soit comme accepteur d'hydrogène radicalaire(formation de monohydrogénomanganate),soit comme accepteur d'ion hydrure(formation de monohydrogénohypomanganate),soit comme donneur d'oxygène...

Avec les oléfines,il agit comme donneur d'oxygène et forme des esters cycliques rapidement hydrolysés.La réaction présente une stéréospécificité *cis* qui est due à la formation de l'ester cyclique dans le premier stade.Suivant le pH du milieu,cet ester évolue de diverses façons :{181}

-en milieu basique(pH $\sim$12) il donne l'α glycol.L'oxydation de l'oléfine est donc la suivante :



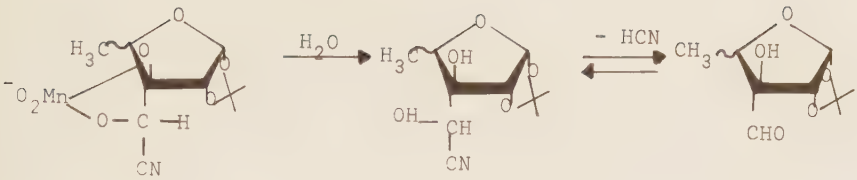
- en milieu neutre,par attaque d'une nouvelle molécule de $KMnO_4$, l'intermédiaire 2 donne l'α-hydroxycétone correspondante selon l'équation globale :



le milieu devient basique et l'évolution se fait vers l'α glycol. La réaction est cependant moins propre et on observe souvent des ruptures de liaison C-C sous l'action de l'oxydant .

Selon les remarques de *J.M.Bourgeois* {76}nous travaillons dans un solvant organique anhydre(acétone) avec un équivalent d'oxydant: ainsi l'ester cyclique(intermédiaire 1)n'est pas hydrolysé et l'α-glycol n'est jamais en présence de $KMnO_4$.

Après disparition totale de l'alcène nous ajoutons un excès de glace pilée pour décomposer l'ester cyclique:le MnO_2 précipite et le milieu réactionnel exhale une forte odeur d'HCN,ce qui indique que les cyanhydrines formées sont instables et se décomposent en milieu aqueux :



Par dihydroxylation du mélange 52 et 53 on obtient un seul composé (61% après distillation) 56 dont la structure gem-hydroxyle-formyle est prouvée par IR,RMN (singulet d'un proton à τ= 0,01, CHO) et son SM (M^+-Me).

Ce composé s'hydrate rapidement mais incomplètement(≈50% de forme hydratée à l'équilibre dans $CDCl_3$ saturé avec D_2O,RMN) : on obtient cette valeur en comparant les intégrations de H-C3' et de H-C1 de 56 et de son hydrate.

Traité par de l'O-méthylhydroxylamine,il conduit à l'O-méthyloxime 57,qui présente en RMN un singulet à τ= 2,26 (CH=NOR).Comme l'O-méthyle apparait comme un singulet très fin,nous pouvons penser que cette O-méthyloxime existe sous la forme d'un seul isomère.

Par dihydroxylation du mélange 54 + 55 nous obtenons un seul corps(68%) 60.Ce composé est toujours partiellement hydraté;l'échantillon purissime est obtenu par CCM suivie de distillation.Dans $CDCl_3$,saturé de D_2O à 35°,le pourcentage d'hydrate à l'équilibre est d'environ 70%.

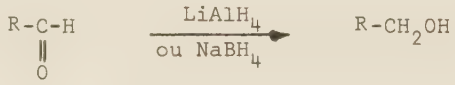
Traité par de l'O-méthylhydroxylamine,il conduit à 61 qui présente en RMN un singulet à τ= 2,21(CH=NOR) et qui comme 57 se présente sous la forme d'un seul isomère.

Le fait que,lors de la *cis*-dihydroxylation d'un mélange des *cis*- et *trans*-cyanométhylène-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-*glycéro*-tétroses,il ait été obtenu {147}un seul dérivé gem-hydroxy-for-

myle réductible en hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-L-thréofurannose,identique à un échantillon authentique {182},indique que la *cis*-dihydroxylation fait intervenir une attaque par la face la moins encombrée du cycle,ce qui constitue un argument chimique à l'appui de la structure proposée pour les composés 56,57,60,61 et de là pour leurs dérivés réduits.

II.3.4. Réduction des sucres gem-hydroxy-formyle et formation d'analogues de l'apiose

Excepté dans de rares cas,la réduction d'un aldéhyde en alcool primaire est réalisée facilement et avec de bons rendements(80-90%) grâce soit à l'aluminohydrure de lithium soit au borohydrure de sodium.

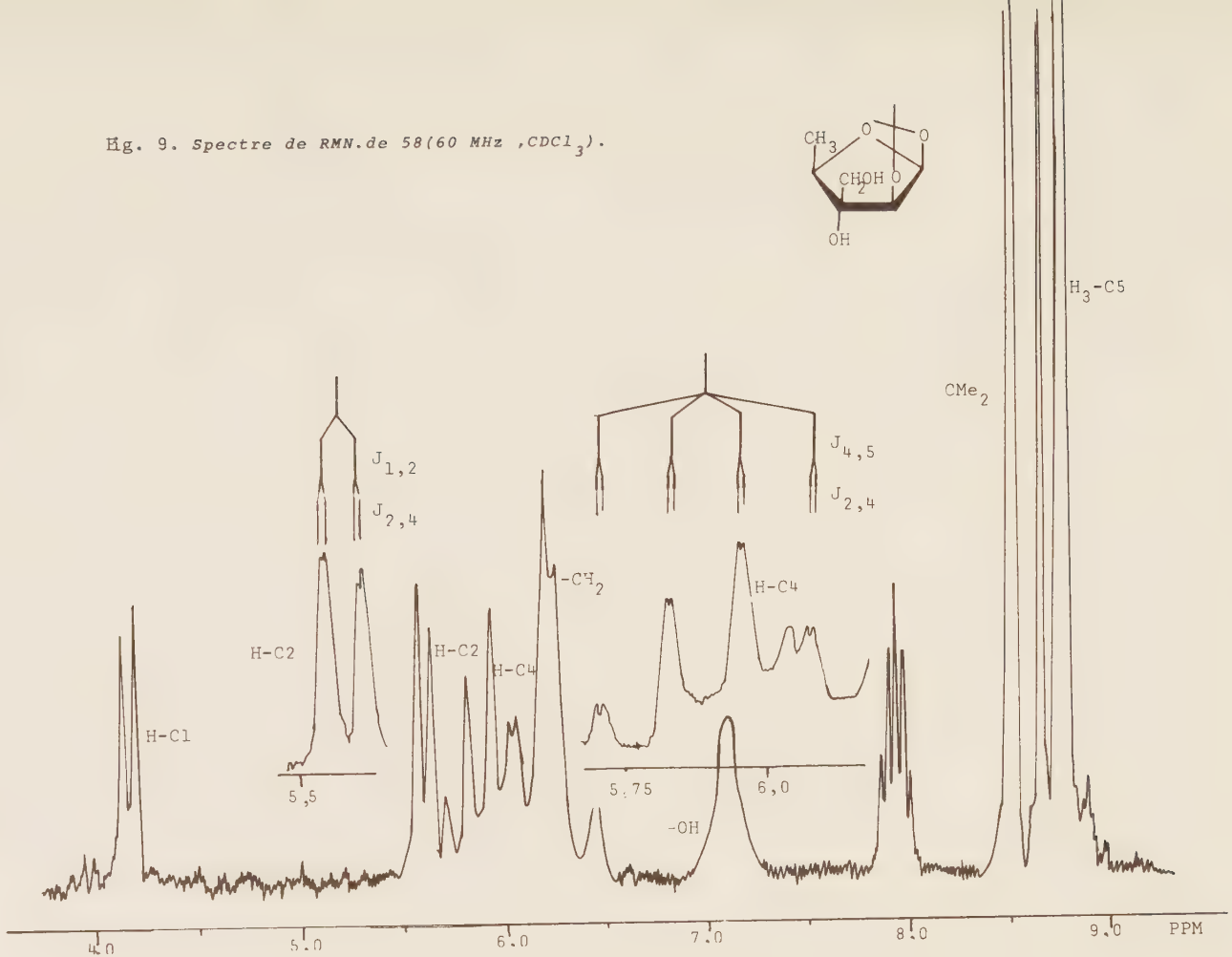


Comme le mode opératoire est beaucoup simplifié avec le borohydrure de sodium nous choisissons ce dernier réactif en milieu éthanolique 70%.

Par réduction de 56,nous obtenons 58 avec un bon rendement(71%). Ce solide (F. 86-87°) présente par RMN un couplage à longue distance entre les protons H-C2 et H-C4 ($^4J_{2,4}$).Ce couplage,également rencontré dans son homologue inférieur {183},l'hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-D-thréofurannose,et non dans l'épimère en C-3 de ce dernier {83-84},est dû à une disposition en W du système H-C2-C3-C4-H,ce qui implique une relation *cis* de H-C2 et H-C4 et une conformation privilégiée dans laquelle C-3 serait en dessous du plan moyen du cycle.Etant donné l'énergie conformationnelle élevée du groupement hydroxyméthyle,il est probable qu'il occupe une position équatoriale dans la conformation privilégiée,ce qui établit la configuration β-D-*arabino* de 58.

Cela confirme par la même occasion la configuration attribuée à 56 et 57. Voir spectre de RMN,figure No 9.

Fig. 9. *Spectre de RMN.de 58(60 MHz ,$CDCl_3$).*



D'autre part 58 qui donne par CGL un pic unique(ce qui exclut un mélange des deux épimères en C-3) possède un F.(86-87°)différent de celui du produit obtenu par *Dyer* par réduction de l'O-isopropylidène-1,2-L-streptose (F.104-106°) {96}:

L'$\{\alpha\}_D$ de 58 (+26,3°) diffère aussi du produit de configuration *lyxo* ($\{\alpha\}_D$=+7,6°).

La réduction de 56 à l'aide de borodeutériure conduit à 59. Cette réduction présente une certaine stéréosélectivité car la RMN montre que le produit obtenu est un mélange des deux épimères en C-3' dans lequel prédomine largement celui dont le proton H-C3' est le moins déblindé($0,4_p/0,6_p$).

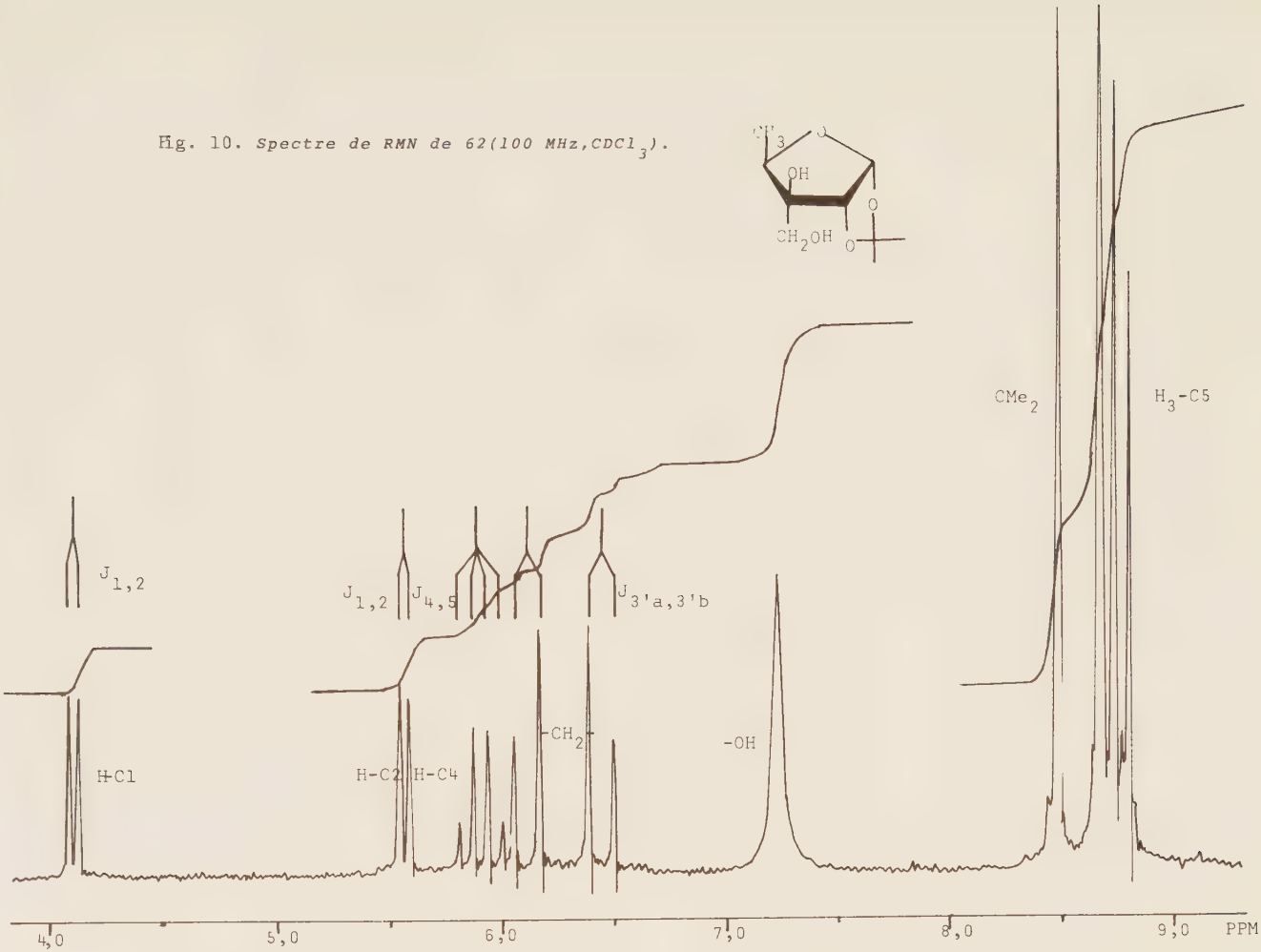
Il n'existe plus en RMN de système AB dû à H_2-C3' rencontré dans le spectre de 58.Le spectre de masse confirme la deutériation.

Par réduction de 60,nous obtenons 62 avec un bon rendement(87%). Par CGL,nous obtenons un seul pic,ce qui exclut la présence de l'autre épimère en C-3.La réaction de dihydroxylation a donc été stéréospécifique.Comme nous avons vu précédemment que l'hydroxyméthyle se place sur la face la plus encombrée du cycle,nous sommes en présence du produit de configuration *xylo* .

Le spectre de RMN ne permet pas de confirmer cette configuration.

Voir figure No 10.

Fig. 10. *Spectre de RMN de 62(100 MHz,$CDCl_3$).*



Par réduction au borodeutériure nous obtenons 63 qui par RMN n'a pas de système AB dûà H_2-C3',mais un singulet élargi d'environ 0,2 p à τ=6,12(H_a-C3') et un singulet élargi d'environ 0,8 p à τ=6,43 (Hb-C3').

II.3.5. Partie expérimentale

Généralités : voir II.1.

Préparation du cyanométhylènetriphénylphosphorane.

Protocole A: {184} 0,310g(7,76 mmoles) de NaH à 60% sont agités dans 5 ml de pentane sec pendant 10 minutes sous azote.Après décantation,le pentane est rejeté; l'opération est répétée encore deux fois. 4ml de DMSO sont ajoutés au NaH ainsi lavé et le mélange est chauffé sous azote à 75-80° pendant 45 minutes.La solution de dimsylate de Na ainsi formée est refroidie à +10°,on y ajoute une solution de 2,90g(8,05 mmoles) de chlorure de cyanométhyl-triphényl-phosphonium dans 8ml de DMSO avec un refroidissement extérieur par la glace.La suspension d'ylide est laissée à température ordinaire pendant 10 minutes avec d'être utilisée.

Protocole B: {185} une solution de 7,44g(0,186 moles) de NaOH dans 120ml d'H_2O est ajoutée goutte à goutte à une solution bien agitée de 24,4g(0,072 moles) de chlorure de cyanométhyl-triphényl-phosphonium dans 700 ml d'H_2O.Il se forme un précipité qui est lavé à l'eau,filtré,puis traité par 200ml de benzène avant d'être séché sous vide poussé.La solution benzénique est évaporée et le résidu mélangé à l'ylide isolé précédemment.Le rendement est de 15g (69%).

Pour la préparation de nos alcènes nous préférons le protocole B qui facilite beaucoup le mode opératoire.

Cyanométhylènation de 5.

-A une solution de 3,8g(22,8 mmoles) de 5 dans 80ml de benzène on

ajoute 10,4g(34,2 mmoles) de cyanométhylènetriphénylphosphorane {185} et 945mg(6,8 mmoles) d'acide benzoïque.Après 15h à 30° sous N_2,on ajoute 20ml d'H_2O et extrait par 3 x 50ml d'Et_2O.Les phases organiques séchées($MgSO_4$) sont additionnées de 10ml d'i-Pr_2O,concentrées à 10ml et filtrées.Le sirop obtenu soumis à une chromatographie sur colonne sèche {186}(support silicagel Woelm "dry column grade",developpement par AcOEt-hexane 2:1) fournit 3,94g (88,5%) d'un mélange de 52 et 53 dans un rapport de 56:44(CGL) (52:48 dans une autre expérience).Les échantillons analytiques de 52 et 53 sont obtenus par CGL préparative.

Cis-*cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2*-β-D-thréo-*pentofurannose* (52).

Obtenu comme indiqué ci-dessus.Rf = 0,45(AcOEt-hexane 1:2,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,39. F. 49-50°.$\{\alpha\}_D^{24}$= -1,7°(c=1,7,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 245(930). IR. (λ_{max}^{KBr}) : 4,48μ (νC≡N), 7,24 et 7,29μ (CMe_2) 9,58, 8,98, 9,36, 8,62, 9,85, 8,24, 7,29, 7,24, 8,07, 11,38. RMN. (100 MHz) : τ=4,16,d,1p.,$J_{1,2}$=3,9 Hz(H-C1); τ=4,38,dd,1p., $J_{2,3'}$=1,1 Hz, $J_{3',4}$=2,3 Hz(H-C3'); τ=5,04,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,8 Hz(H-C4); τ=5,09,dd,1p.(H-C2); τ=8,34,d,3p.,(H_3-C5); τ=8,46 et 8,64,2s, 2 x 3p.(CMe_2). SM. : 180(100,0,M^+-15), 138(98,9,M^+-57), 43(39,0), 59 (9,4), 122(7,0), 80(4,3), 65(4,1), 139(4,0), 111(4,0), 94(4,0)... 195(M^+).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,2) Calc. C 61,54 H 6,72 N 7,18 %
Tr. C 61,55 H 6,60 N 7,12 %

Trans-*cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2*-β-D-thréo-*pentofurannose* (53).

-Obtenu comme décrit ci-dessus.Rf = 0,45 (AcOEt-hexane 1:2,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,55. F. 44-46°.$\{\alpha\}_D^{24}$=- 172,6°(c=1,3,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 247 (940). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 4,48μ (νC≡N), 7,25 et 7,29μ (CMe_2) 9,59, 9,04, 9,85, 8,64, 8,25, 7,29, 7,25, 8,07, 11,38, 3,36. RMN. (100 MHz) : τ=4,22,d,1p.,$J_{1,2}$=4,1 Hz(H-C1); τ=4,64,t,1p.,

$J_{2,3'}$=1,7 Hz,$J_{3',4}$=2,1 Hz(H-C3'); τ=4,86,dd,1p.(H-C2);τ=5,34,qd, 1p.,$J_{4,5}$=6,7 Hz(H-C4);τ=8,51 et 8,63,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ=8,53,d, 3p.,(H_3-C5). SM. : 180(100,0,M^+-15), 138(98,6,M^+-57), 43(17,4), 122(13,6), 120(12,1), 181(11,6), 109(10,3), 94(10,1), 80(8,5), 139(7,9).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,2) Calc. C 61,54 H 6,72 N 7,18%
Tr. C 61,50 H 6,62 N 7,23 %.

Cyanométhylènation de 7.

-Traité comme décrit pour 5,7 conduit à un mélange de 54 et 55 avec un rendement de 95 %.Le rapport 54:55 est de 73:27 (CGL) (dans une autre expérience 68:32).Les deux isomères sont séparés par CGL préparative.

Cis-*cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2*-α-D-érythro-*pentofurannose* (54).

-Obtenu comme décrit ci-dessus. Rf= 0,85 (AcOEt-hexane 2:1,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,30 .Sirop $\{\alpha\}_D^{24}$= + 212°(c=1,7,$CHCl_3$). UV. ($CHCl_3$) : 246,5(830). IR. (λ_{max}^{film}) : 4,49μ ($\nu C\equiv N$),7,24 et 7,30μ (CMe_2) 9,20,9,77, 9,42, 8,65, 8,24, 8,10, 7,24, 7,30, 3,38, 11,46. RMN. (100 MHz) : τ=4,12,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ=4,38,dd,1p., $J_{2,3'}$= 1,6 Hz,$J_{3',4}$= 2,5 Hz(H-C3') ;τ=4,91,qdd,1p.,$J_{2,4}$=1,7 Hz, $J_{4,5}$= 6,6 Hz(H-C4); τ=5,03,dt,1p.(H-C2); τ=8,45,d,3p.(H_3-C5); τ =8,56 et 8,63,2s,2 x 3p.(CMe_2). SM. : 43(100,0),180(57,1,M^+-15), 138(48,6,M^+-57),58(17,7), 44(13,7), 29(10,0), 137(8,9), 59(8,9), 122(6,3), 109(6,3).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,2) Calc. C 61,54 H 6,72 N 7,18 %
Tr. C 61,50 H 6,82 N 7,06 %.

Trans-*cyanométhylène-3-didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2*-α-D-érythro-*pentofurannose* (55).

-Obtenu comme décrit ci-dessus.Rf. :0,85(AcOEt-hexane 2:1,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$= 0,46. F. 48-50°.$\{\alpha\}_D^{24}$= +284°(c=1,5,$CHCl_3$).

UV.($CHCl_3$) : 243,5(880). IR. (λ_{max}^{KBr}) : 4,50μ (νC≡N), 6,03 μ(νC=C), 7,25 et 7,30 μ(CMe_2) 9,31, 9,14, 9,79, 7,25, 7,30, 8,61, 11,46, 8,99, 8,24, 8,02. RMN. (100 MHz) : τ=4,14,d,1p.,$J_{1,2}$= 4,1 Hz(H-C1);τ =4,71, dd,1p.,$J_{2,3'}$= 1,3 Hz,$J_{3',4}$=2,3 Hz(H-C3'); τ=4,86,dt,1p.,$J_{2,4}$=1,1 Hz (H-C2); τ=5,16,qdd,1p.,$J_{4,5}$= 6,3 Hz(H-C4); τ=8,53 et 8,64,2s,2 x 3p (CMe_2); τ=8,67,d,3p.,(H_3-C5). SM. : 43(100),180(95,3,M^+-15), 138 (82,2,M^+-57), 60(17,1),181(10,1),122(9,3),94(8,5), 152(7,8), 111 (7,8), 80(7,8).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,2) Calc. C 61,54 H 6,72 N 7,18 %
Tr. C 61,58 H 6,70 N 6,99 %.

Désoxy-5-formyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose (56).

- A une solution de 510mg (2,6 mmoles) d'un mélange de 52 et 53 dans 25ml d'acétone anhydre on ajoute 435mg(2,75 mmoles) de $KMnO_4$. Après 1h à 25°,on ajoute 1ml d'i-PrOH,puis après 30min. 10 ml d'eau glacée.Le milieu réactionnel est alors extrait par 3 x 30ml d'AcOEt, les phases organiques réunies,séchées ($MgSO_4$) abandonnent par évaporation du solvant 497mg d'un sirop qui distillé(105-110°/0,05 Torr) conduit à 325mg(62%) de 56 contaminé par des traces d'une impureté. Rf = 0,30 + impureté de Rf = 0,10(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{180°}$= 0,21 + impureté 0,29. F. 68-73° après distillation mais s'hydrate très vite et devient pâteux.$\{\alpha\}_D^{23}$= - 56,4°(c=0,86,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,92μ (νOH), 5,78μ (νC=O), 7,23 et 7,28μ (CMe_2) 9,26, 7,23, 7,28, 8,25, 8,57, 11,56, 5,76, 2,92, 7,56, 10,08. RMN. (60MHz) : τ=0,01, s,1p.(H-C3'); τ=3,99,d,1p.,$J_{1,2}$= 3,7 Hz(H -C1); τ=5,40,d,1p.(H-C2); τ=5,85,q,1p.,$J_{4,5}$=7,1 Hz(H-C4); τ≃ 5,98,s élargi,1p. échangeable (OH); τ= 8,25 et 8,65,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,54,d,3p.(H_3-C5).Lorsqu'on sature de D_2O la solution chloroformique on arrive en quelques minnutes à un équilibre comportant environ 50% de forme hydratée(comparaison des intégrations de H-C3' et de H-C1). SM. :43(100), 46 (58,7), 71(54,7), 28(52,7), 59(50,9), 129(28,7), 47(19,5), 100 (19,0), 103(18,8), 99(18,3)...202(M^+), 187(M^+-15), 169(M^+-33).
$C_9H_{14}O_5$ (202,2) Calc. C 53,45 H 6,99 % Tr. C 53,75 H 7,19 %.

0-méthyloxime du désoxy-5-formyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose (57).

- A une solution de 101mg(0,5 mmoles) de 56 dans 10ml de MeOH on ajoute 85mg(1,0 mmole) de $MeONH_2$,HCl, 0,05ml d'H_2O et 0,2g(2 mmoles) de $KHCO_3$.Après 1h de reflux,le milieu réactionnel est filtré et le filtrat,repris par 3 x 10 ml d'éther est à nouveau filtré,séché ($MgSO_4$) et évaporé.On obtient ainsi 80mg (60,6%) de 57. Rf = 0,75 (AcOEt.hexane 2:1). $V_{RR}^{180°}$= 0,37.Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$ =-40,7°(c=0,4,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 244(230). IR. (λ_{max}^{film}) : 2,95μ (νOH), 7,25 et 7,30 μ (CMe_2) 9,58, 9,81, 9,24, 7,25, 7,30, 8,28, 10,18 , 8,60, 11,48, 8,01. RMN.(60 MHz) : τ=2,26,s,1p.(H-C3'); τ=4,01,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz (H-C1); τ=5,53,d,1p.(H-C2); τ=5,77,q,1p.,$J_{4,5}$=7,1 Hz(H-C4);τ =6,05, s,3p.,(OCH_3);τ =8,43 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ = 8,62,d,3p.(H_3-C5). SM. : 98(100), 129(77,8), 115(64,8), 71(33,7), 59(33,5), 28(33,3), 43(33,2), 32(26,2), 84(23,8), 216(15,1,M^+-15)...231(M^+).

$C_{10}H_{17}NO_5$ (231,3) Calc. C 52,00 H 7,42 N 6,06 %
Tr. C 52,34 H 7,45 N 5,89% .

Désoxy-5-hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose(58

- A une solution de 350mg(1,75 mmoles) de 56 dans 15ml d'EtOH 70% on ajoute goutte à goutte une solution de 135mg(3,5 mmoles) de $NaBH_4$ dans 20ml d'EtOH 70%.Après 1h on neutralise par une solution aqueuse d'HCl N,évapore à sec,reprend par 3 x 10ml d'AcOEt qui sont séchés($MgSO_4$).Après évaporation du solvant le résidu est repris par 20ml d'éther.Par filtration,puis évaporation du solvant on obtient 250mg (71%) de 58.L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (Et_2O-pentane). Rf = 0,29(AcOEt-hexane1:1). $V_{RR}^{180°}$= 1,03. F. 86-87°.$\{\alpha\}_D^{24}$= + 26,3°(c= 0,4,$CHCl_3$). IR. (λ_{max}^{KBr}) :2,9μ (νOH), 7,25 et 7,30μ (CMe_2) 9,82, 9,22, 9,09, 8,26, 3,02, 7,30, 7,25, 8,06 8,56, 11,48. RMN.(100 MHz) : τ=4,13,d,1p.,$J_{1,2}$= 3,7 Hz(H-C1); τ=5,58, dd,1p.,$J_{2,4}$ =0,8 Hz(H-C2); τ=5,85,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,9 Hz(H-C4); τ=6,08, d,1p.,$J_{3'a,3'b}$ =11,0 Hz(Ha-C3'); τ=6,31,d,1p.(Hb-C3'); τ=5,9-7,2, s élargi,1p.(OH); τ=7,08,s,1p.(OH); τ=8,50 et 8,72,2s, 2 x 3p.(CMe_2); τ =8,67,d,3p.(H_3-C5). SM. : 129(100), 59(64,9), 71(59,2), 99(51,7),

88(44,3), 189(37,9,M^+-15), 43(32,8), 103(19,5), 70(17,8), 100(13,8)... 204(M^+).

$C_9H_{16}O_5$ (204,2) Calc. C 52,94 H 7,91% Tr. C 52,95 H 8,05%.

Analogue d-3' du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose (59).

- L'analogue deutérié 59 de 58 est obtenu de la même manière que 58 mais en utilisant du $NaBD_4$ au lieu de $NaBH_4$.(68%).L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation(Et_2O-pentane). Rf =0,30 (AcOEt-hexane 1:1). $V_{RR}^{180^o}$ =1,04. F. = 84,5-86,5°. IR. (λ_{max}^{KBr}) :2,93μ (νOH), 4,38μ(νC-D), 7,28 et 7,31μ(CMe_2) 9,80, 9,21, 11,48, 9,05, 2,93, 7,28, 7,31, 8,25, 11,09, 8,58. RMN. (60 MHz) : τ=4,12,d,1p., $J_{1,2}$ =3,8 Hz(H-C1); τ= 5,60,dd,1p.,$J_{2,4}$=0,7 Hz(H-C2);τ =5,85,qd,1p., $J_{4,5}$=6,9 Hz(H-C4); τ=6,09,s,0,4 p.(Ha-C3');τ =6,31,s,0,6 p.(Hb-C3'); τ = 6,80-7,20 massif,2p.(OH); τ=8,50 et 8,72,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,66,d,3p.(H_3-C5). Ce corps ne présente donc pas le système AB dûà H_2-C3' rencontré dans le spectre de 58. SM. : 59(100), 71(48,1), 43(44,9), 99(32,8), 129(26,4), 154(18,4), 89(14,3), 58(13,4),100 (13,0),103(10,8)...190(M^+-15).

Désoxy-5-formyl-3-0-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose (60).

-A une solution de 1,02g (5,2 mmoles) d'un mélange de 54 et 55 dans 20ml d'acétone on ajoute une solution de 821mg(5,2 mmoles) de $KMnO_4$ dans 30ml d'acétone.Après 1h à 25°,on vérifie(CCM)l'absence d'alcène cyané et si la réaction n'est pas totale on ajoute 1ml de la solution de $KMnO_4$.Après 15 min. on ajoute 2ml d'i-PrOH,puis après 30 min. 10ml d'H_2O glacée.Le milieu réactionnel est extrait par 3 x 20ml d'AcOEt,les extraits séchés($MgSO_4$) abandonnent par concentration 715mg (68%) d'un sirop qui comporte surtout le composé 60 (CCM, AcOEt-hexane 2:1,Rf = 0,55) mais également une impureté (Rf = 0,75) qui n'est pas un isomère de 60.L'échantillon analytique de 60 est obtenu par CCM.préparative. Rf = 0,55(AcOEt-hexane 2:1). $V_{RR}^{180^o}$ = 0,26. F. 77-80°. Eb. : 110-120°/5.10^{-2} Torr.$\{\alpha\}_D^{23}$= + 87,7°

(c=1,8,$CHCl_3$). IR. (λ_{max}^{film}) :2,93μ (νOH), 5,79μ (νC=O), 7,24 et 7,29μ (CMe_2) 9,36, 9,90, 7,29, 7,24, 8,56, 8,23, 2,91, 5,77, 7,87, 11,45. RMN. (60 MHz) : τ= 0,06,s,1p.(CHO); τ=3,90,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-C1); τ=5,16,q,1p.,$J_{4,5}$= 6,5 Hz(H-C4);τ =5,41,d,1p.(H-C2);τ =8,35 et 8,63,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,84,d,3p.(H_3-C5). Ce composé est toujours partiellement hydraté et dans $CDCl_3$,saturé de D_2O à 35°,le pourcentage d'hydrate à l'équilibre est d'environ 70 %. SM. : 59 (100), 43(83,3), 71(33,3), 187(32,9,M^+-15), 86(32,0), 129(31,2), 100(16,4), 144(16,0), 103(16,0), 127(12,2).

$C_9H_{14}O_5$ (202,2) Calc. C 53,45 H 6,99 % Tr. C 53,56 H 7,18 %.

O-méthyloxime du désoxy-5-formyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose (61).

- Obtenue à partir de 60 avec un rendement de 63,5% en utilisant la technique décrite pour 57. Rf = 0,72(AcOEt-hexane 2:1). $V_{RR}^{180°}$ =0,38. Sirop.$\{\alpha\}_D^{24}$ = +91,4°(c=0,6,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 180(244). IR.(λ_{max}^{film}): 3,90μ (νOH), 7,24 et 7,28μ (CMe_2) 9,53, 9,34, 9,92, 9,10, 8,58, 10,11, 7,24, 7,28, 8,23, 11,43. RMN.(60 MHz) :τ =2,21,s,1p.(CH=N); τ =3,85 ,d,1p.,$J_{1,2}$=3,6 Hz(H-C1) ; τ=5,41,d,1p.(H-C2);τ =5,52,q,1p., $J_{4,5}$=6,4 Hz(H-C4);τ =5,93,s,3p.(OCH_3);τ =8,35 et 8,57,2s,2 x 3p. (CMe_2);τ =8,69,d,3p.(H_3-C5). SM. :98(100), 216(93,1,M^+-15), 129 (89,5), 115(57,1),28(45,8), 59(30,6), 43(29,6), 156(25,9), 71(22,0), 187(14,7)...231(M^+).

$C_{10}H_{17}NO_5$ (231,30) Calc. C 52,00 H 7,42 N 6,06 %
Tr. C 52,06 H 7,31 N 6,17 %.

Désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose(62).

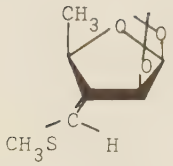
- A une solution de 606mg(3 mmoles) de 60 dans 25 ml d'EtOH 70%,on ajoute,goutte à goutte,une solution de 230mg (6 mmoles) de $NaBH_4$ dans 40ml d'EtOH 70%.Après 2h à 25°,on neutralise(HCl N),évapore à sec, extrait par 3 x 30ml d'AcOEt.Les extraits séchés ($MgSO_4$)sont évaporés à sec.Le résidu est repris par 30ml d'Et_2O et l'extrait éthéré, filtré,abandonne par évaporation du solvant 532mg(87,5%) de 62. Rf= 0,20(AcOEt-hexane 2:1) Rf = 0,53(AcOEt). $V_{RR}^{180°}$ = 0,89. F.68,5-69,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$ = +34,1°(c=1,6,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 2,93μ (νOH), 7,23

et 7,29μ (CMe_2) 9,33, 9,71, 9,91, 8,58, 8,26, 10,14, 7,23, 7,29, 11,42, 2,97. RMN.(100 MHz) : τ=4,12,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ=5,57, d,1p.(H-C2); τ=5,91,q,1p.,$J_{4,5}$=6,1 Hz(H-C4); τ=6,12,d,1p.,$J_{3'a,3'b}$= 11,5 Hz(Ha-C3'); τ=6,43,d,1p.(Hb-C3'); τ=7,24,s,2p. échangeables(OH); τ =8,49 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,77,d,3p.(H_3-C5). SM.:59(100), 43(55,4), 71(47,4), 129(41,9), 99(29,1), 189(20,1,M^+-15), 103(19,8), 100(19,5),88(17,6),41(12,4).
$C_9H_{16}O_5$ (204,20) Calc. C 52,94 H 7,91 % Tr. C 52,85 H 7,90 %.

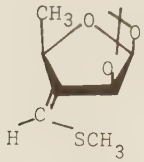
Analogue d-3' du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose (63).

-L'analogue deutérié 63 de 62 est obtenu de la même manière que 62 mais en utilisant du $NaBD_4$ au lieu de $NaBH_4$(Rendement de 81%). Rf = 0,20(AcOEt-hexane 2:1). $V_{RR}^{180°}$= 0,91. F. 67,5-69°. IR. (λ_{max}^{KBr}): 2,95μ (νOH), 4,6μ (νC-D), 7,26 et 7,30 μ(CMe_2) 9,36, 9,72, 8,60, 9,97, 8,28, 10,12, 7,30, 7,26, 2,94, 11,38. RMN.(60MHz) : τ=4,04, d,1p.,$J_{1,2}$= 3,6 Hz(H-C1); τ=5,53,d,1p.(H-C2);τ =5,90,qd,1p.,$J_{4,5}$= 6,5 Hz(H-C4); τ=6,11,s,0,2 p.(Ha-C3');τ =6,44,s,0,8p.(Hb-C3'); τ =6,70,massif,2p.(OH); τ=8,49 et 8,67,2s, 2 x 3p.(CMe_2); τ=8,77,d, 3p.(H_3 C5). 63 présente donc les caractéristiques attendues(pas de système AB dû à H_2-C3' mais un singulet élargi d'environ 0,2p. à τ = 6,12(Ha-C3') et un singulet élargi d'environ 0,8p. à τ=6,43 (Hb-C3'). SM. : 59(100), 71(95,4), 43(84,0), 129(77,1), 99(59,1), 100(34,1) 190(31,8,M^+-15), 89(31,8),85(29,5), 103(23,2)...205(M^+).

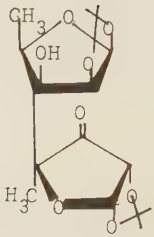
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II.4.



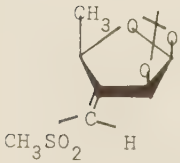
64



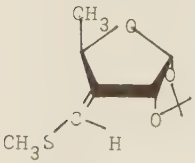
65



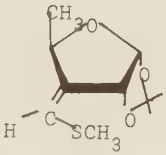
66



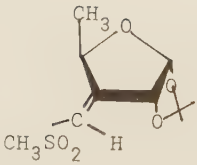
67



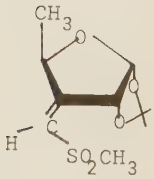
68



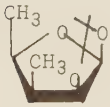
69



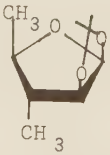
70



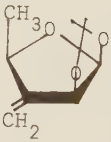
71



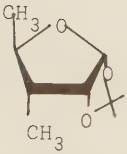
72



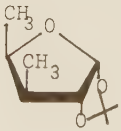
73



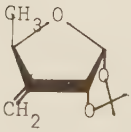
74



75



76



77

II.4. FORMATION DE SUCRES RAMIFIES DU TYPE B

II.4.1. Généralités

Comme nous l'avons vu(cf.introduction générale) les sucres ramifiés sont dits de type B si la chaîne latérale remplace un hydroxyle :

Plus rares que ceux de type A,ils ne sont rencontrés dans la nature que comme constituants d'antibiotiques.

L'accès aux sucres ramifiés de ce type,plus difficile,est possible soit par action d'organomagnésiens sur des époxydes{187-189}, soit par la réaction de *Laurens* à l'aide de nitrométhane {150},soit par action d'un réactif de *Wittig* { 74-76,88,149,177,190 } .

Grâce à cette dernière réaction nous obtenons facilement des alcènes; par réduction (*Ni Raney*,C + Pd),les dérivés méthyléniques et méthylthiométhyléniques donnent les sucres B méthylés.

Nous avons préparé des alcènes méthylthiovinylidèniques que nous avons soumis ensuite à une désulfuration-hydrogénation par le nickel de *Raney* .Le réactif de *Wittig* utilisé,le méthylthiométhylène-triphénylphosphorane($Ph_3P=CH-SCH_3$) est un ylide modérément stabilisé, ce qui implique,comme nous l'avons vu sous II.3.,que nous aurons une épimérisation en C-4 lors de la réaction avec la cétone de configuration *érythro*.

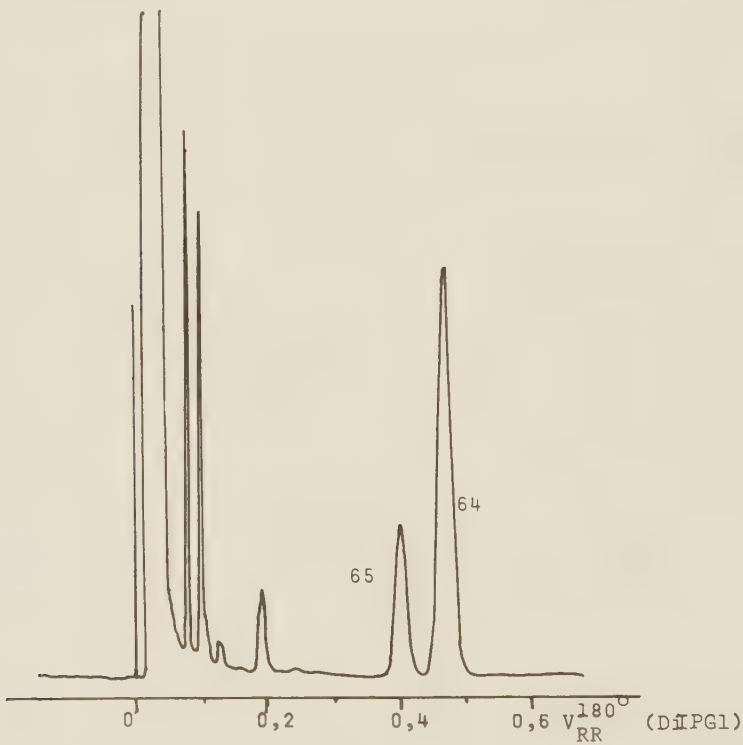
Cette inversion,dont le mécanisme a été expliqué par *J.M.Bourgeois* { 76 } ,est pour nous un facteur de complication puisqu'il nous oblige à séparer les alcènes désirés par CGL préparative.

II.4.2. Préparation des sucres méthylthiovinylidèniques

Le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane,réactif utilisé,est un ylide modérément stabilisé; il n'a pas été isolé et toutes les réactions de *Wittig* avec 5 et 7 ont donc été faites en présence de sel(anion du sel de phosphonium et cation de la base utilisée pour former l'ylide).

Le traitement du *céto*-sucre 5 par du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane conduit à un mélange (75:25,CGL,voir figure 11.) des sucres insaturés ramifiés 64 et 65 avec un rendement de plus de 70%

Fig. 11. *Chromatogramme du milieu réactionnel de la méthylthiométhylénation de 5.*



Le résidu que l'on obtient après distillation du milieu réactionnel contient de faibles quantités(environ 10%) du dimère 66 dont la structure est prouvée par son analyse élémentaire,son SM.,qui comporte des signaux de m/e 344(M^+),329(M^+-Me),172(M^+/2,monomère), son IR.(νC=O etν OH) et son spectre RMN.(en particulier un seul H-C4). La configuration en C4 et C3' n'a pu être établie de façon définitive.Néanmoins,la structure proposée,correspondant à une attaque par la face la moins encombrée du carbanion intermédiaire sur la face la moins encombrée d'une molécule de *céto*-sucre,est la plus probable.La formation de dimères de ce type a été,par ailleurs,décrite dans d'autres séries{191-192} ,en particulier au Laboratoire {83-84}

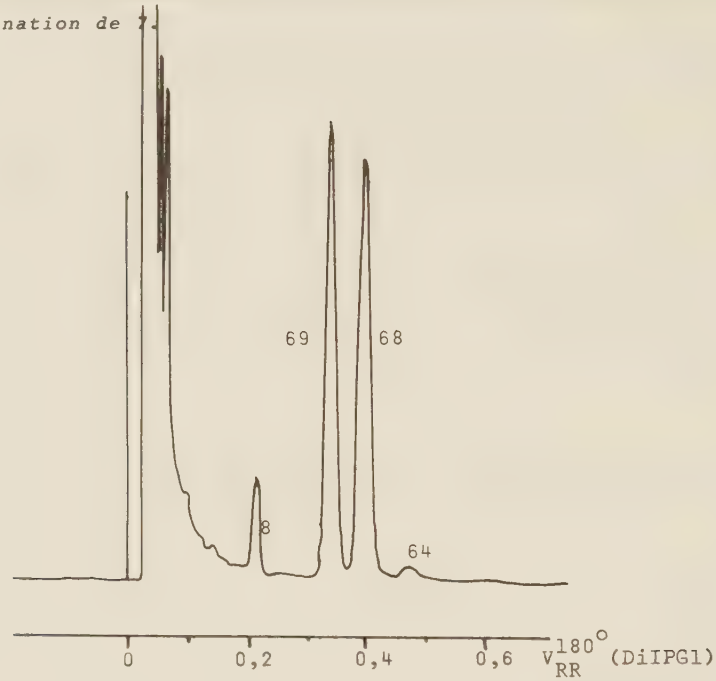
L'oxydation(OsO_4,H_2O_2) d'un mélange de 64 et 65 ne permet d'isoler à l'état de pureté qu'une sulfone 67.

La séparation des deux alcènes a été réalisée par CGL préparative.

Le traitement de 7 par du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane conduit avec un rendement de 87% aux trois sucres insaturés ramifiés 68,69 et 64 dans les rapports 41:52:7. Donc,dans les conditions utilisées l'inversion est faible.Les alcènes de configuration *érythro* qui nous intéressent ici sont séparés par CGL.

voir figure 12.

Fig. 12. *Chromatogramme du milieu réactionnel de la méthylthiométhylénation de 7.*

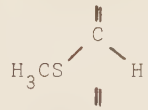
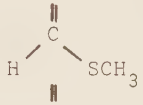
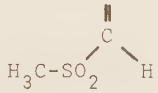
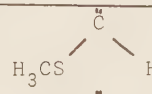
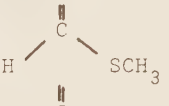
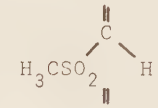
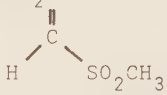


L'oxydation de 68 et 69 conduit respectivement aux sulfones 70 et 71.

La configuration (β-*D-thréo* ou α-*D-érythro*, *cis* ou *trans*) de chacun des sucres insaturés 64-65 et 67-71 est établie par RMN. La présence d'une constante de couplage $^4J_{2,4}$ est indicative de la configuration *érythro* et la configuration au niveau de la double liaison est déterminée en utilisant les valeurs des déplacements chimiques de H-C2 et H-C4, les groupements $-SCH_3$ et $-SO_2CH_3$, et particulièrement ce dernier, déblindant celui de ces deux protons avec lequel ils se trouvent en disposition relative pisoïde. Dans la série β-*D-thréo*, la différence entre les valeurs de $J_{2,3'}$, de composés *cis* et *trans* est suffisamment importante pour permettre à elle seule l'attribution d'une de ces configurations .

voir tableau No 5. et Fig. 13 ,14 ,15.

Tableau 5 . *Déplacements chimiques de H-C2 et H-C4 .*

Configuration *thréo*	τ H-C4	Conf. au niveau de H-C3'	τ H-C2
64	5,26		5,16
65	5,36		4,93
67	4,46		5,05
Configuration *érythro*			
68	5,10		5,06
69	5,22		4,89
70	4,32		4,80
71	5,03		4,12

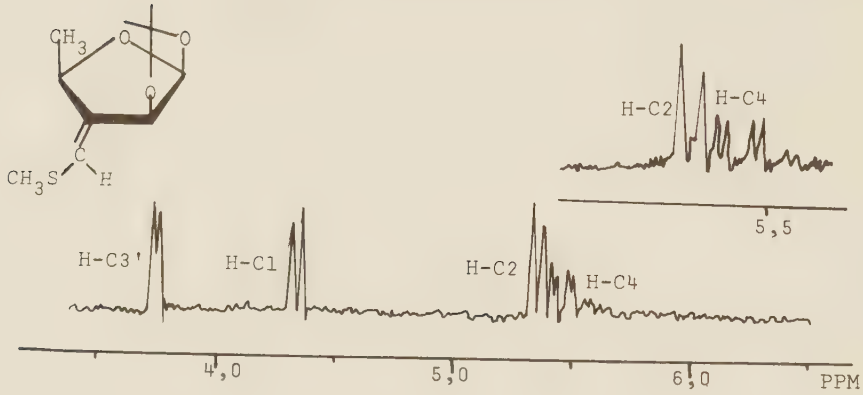
Il est facile de calculer les déblindages produits par les groupements méthylthios et méthylsulfonyles sur les protons allyliques avec lesquels ils sont en relation *cis*.

Tableau 6. *Déblindages de H-C2 et H-C4 dûs à* $-SCH_3$ *ou* $-SO_2CH_3$

Configuration *thréo*	Δ ν H-C2 *	Δ ν H-C4 *
64 / 65	+ 0,23	- 0,10
Configuration *érythro*		
68 / 69	+ 0,17	- 0,12
70 / 71	+ 0,68	- 0,71

*τ-*cis* -τ-*trans*

Fig. 13. *Comparaison des déplacements chimiques de H-C2 et H-C4 dans les sucres méthylthiométhyléniques* cis:trans *de configuration* thréo.



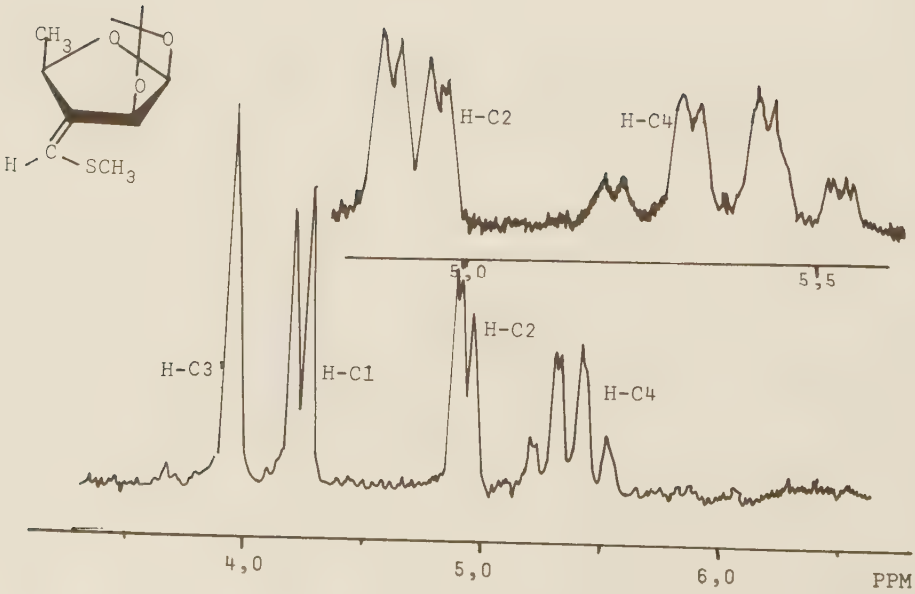
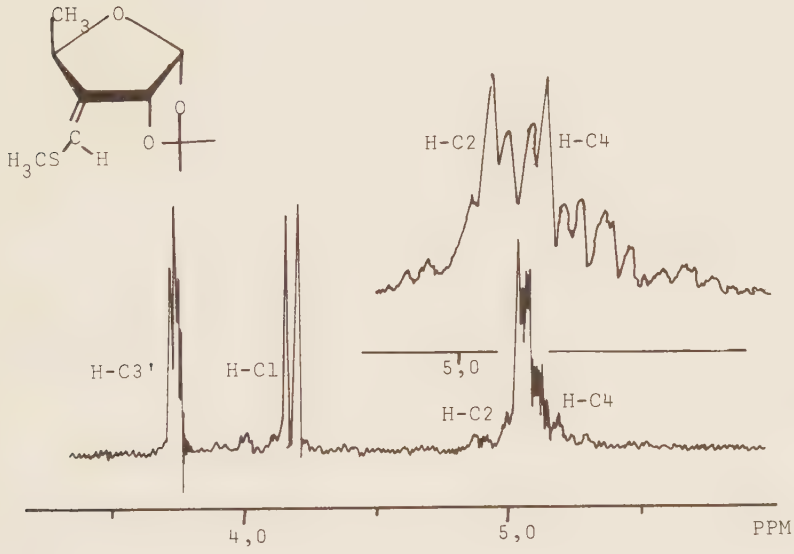


Fig. 14. *Comparaison des déplacements chimiques de H-C2 et H-C4 dans les sucres méthylthiométhyléniques* cis:trans *de configuration* érythro.



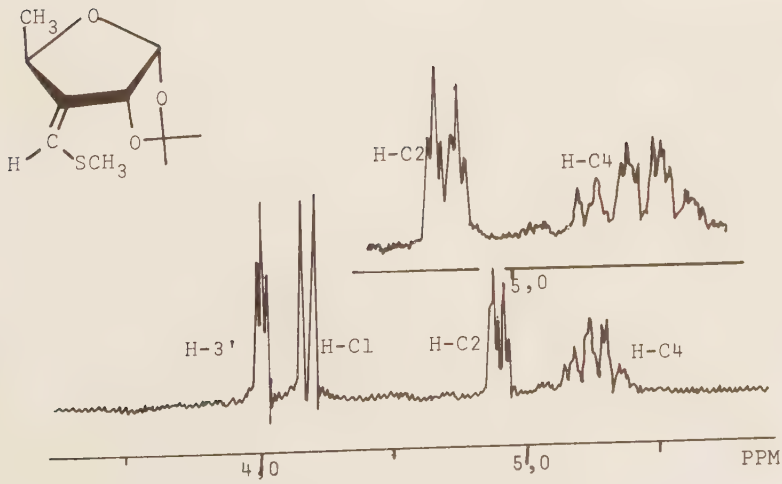
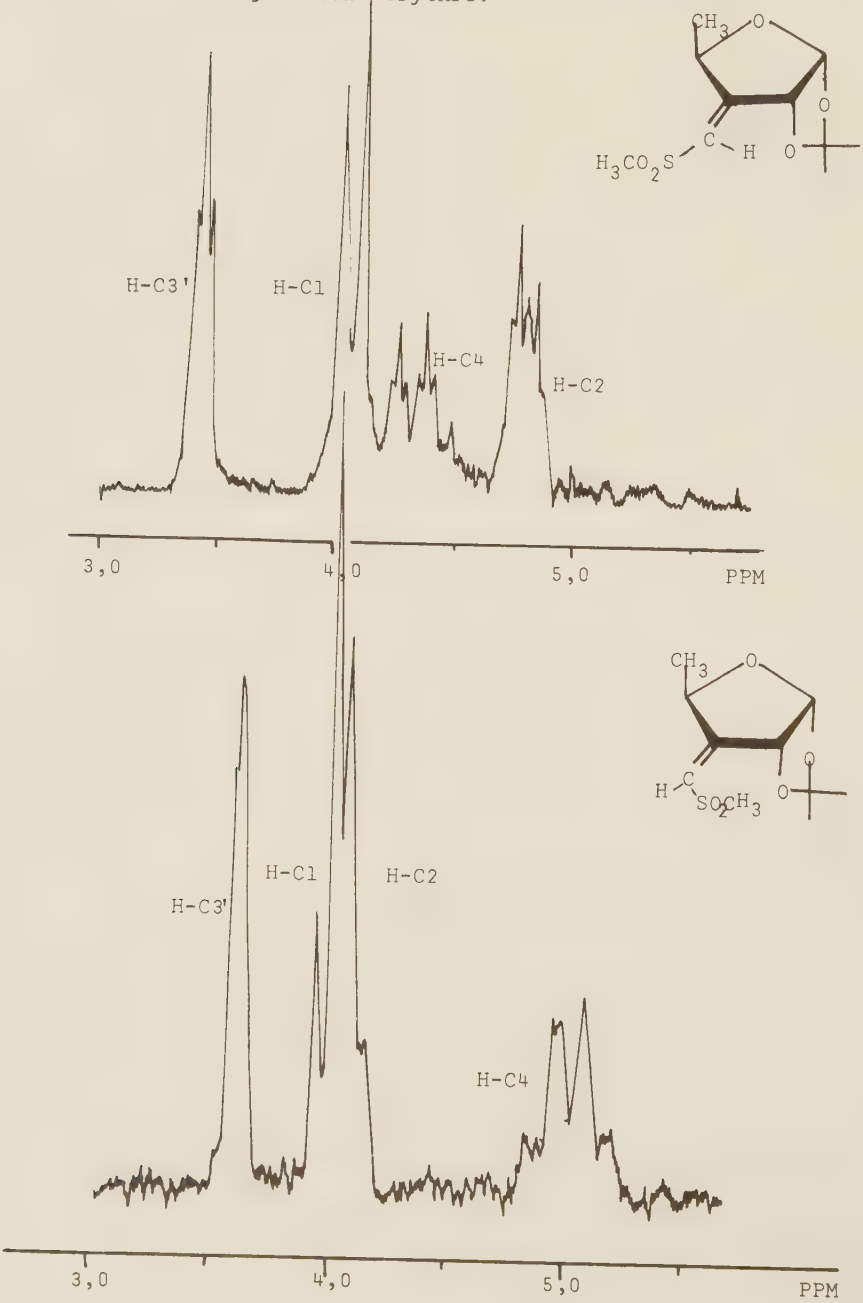


Fig.15. *Comparaison des déplacements chimiques de H-C2 et H-C4 dans les sucres méthylsulfonylméthyléniques* cis :trans *de configuration* érythro.



Les différences de déplacements chimiques,pour les alcènes méthylthiométhyléniques,ne sont pas très importantes(0,1-0,2 ppm) elles sont cependant toutes en accord avec les configurations *cis*: *trans* proposées.Un essai de mesure d'effet Overhauser nucléaire effectué sur les alcènes de configuration *thréo* confirme ces observations.L'effet Overhauser nucléaire(appelé ainsi par analogie à un effet similaire trouvé par Overhauser {193} pour les interactions entre les électrons et les noyaux)est une technique qui consiste à irradier un proton avec un champ H_2 suffisamment faible pour ne pas altérer les niveaux d'énergie(pas de découplage),mais suffisamment fort pour changer les populations à ces niveaux(saturation partielle du système).Si le proton saturé est en interaction,par un mécanisme dipôle-dipôle,avec un autre proton,ce dernier va subir un changement dans l'intensité de son intégration.

L'utilité dans la détermination de structure repose sur le fait que les interactions dipôle-dipôle sont inversément proportionnelles au cube de la distance entre les dipôles.

Toutefois cette méthode est limitée {194-196} ,car la mesure des variations des intensités sur le spectre est souvent imprécise. Ainsi,l'irradiation de H_3-C5,avec un champ faible,permet d'observer des modifications quant à l'intensité du proton H-C3' :l'effet est plus important si H-C3' est en relation *cisoide* avec H_3-C5 et donc plus proche de ce dernier.

L'oxydation des groupements méthylthios en groupements méthylsulfonyles prouve ces attributions en portant les $|\Delta\nu|$ à 0,68 et 0,71 ppm ; en effet comme l'ont constaté *W.Simon et coll.*{197} , un groupement alkylsulfonyle déblinde considérablement les protons allyliques en position *cis*.Cet effet est dû à des interactions à travers l'espace plutôt qu'à des transmissions par les liaisons et les $\Delta\nu$ variables observés dépendent certainement des conformations des cycles furanniques qui régissent la proximité du proton et du groupement déblindant ; l'effet d'un groupement méthylsulfonyle sur un proton avec lequel il se trouve en relation *cis*-diaxiale

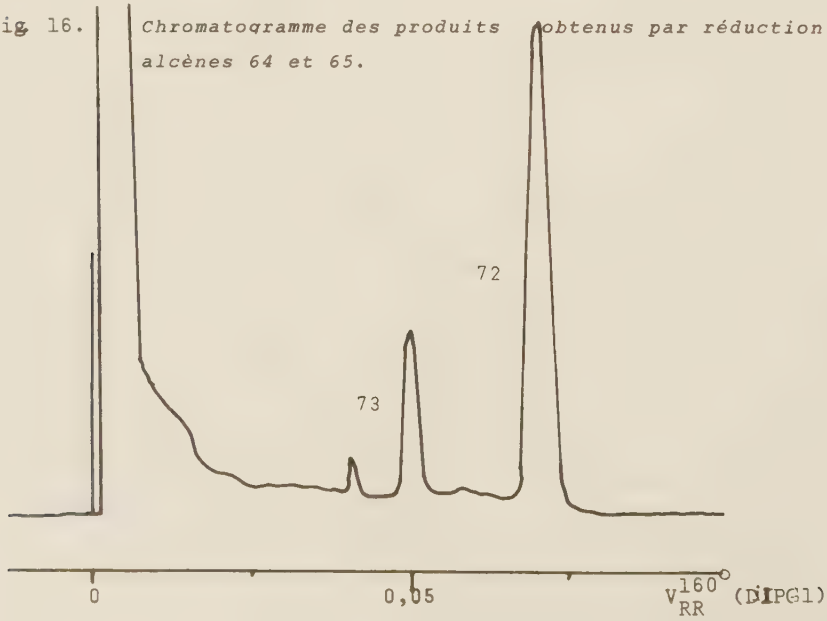
1,3 est estimé à 1,0-1,5 ppm. {198} .

La détermination des structures des sucres insaturés ramifiés obtenus étant ainsi effectuée,nous avons pu étudier l'incidence de la configuration des céto-sucres de départ sur la stéréochimie des produits finaux de la réaction de *Wittig*.Comme nous l'avons prévu et comme l'a observé *J.M.Bourgeois* {75-76} avec ses composés,la cétone 5 dans laquelle H-C4 est en position *exo* ne donne lieu à aucune inversion en C-4 alors que la cétone 7 (H-C4 *endo*) subit cette inversion,il convient de remarquer que cette dernière est faible dans les conditions utilisées.Le fait que 7 conduise surtout à l'isomère *cis-érythro* 68 alors que dans les mêmes conditions l'hexofurannosulose *ribo* fournit principalement le sucre méthylthiovinylidènique *trans-ribo* indique également que la nature du groupement fixé sur C-4 influence le cours stéréochimique de la réaction.

II.4.3. Désulfuration -hydrogénation des sucres méthylthioviny - lidèniques

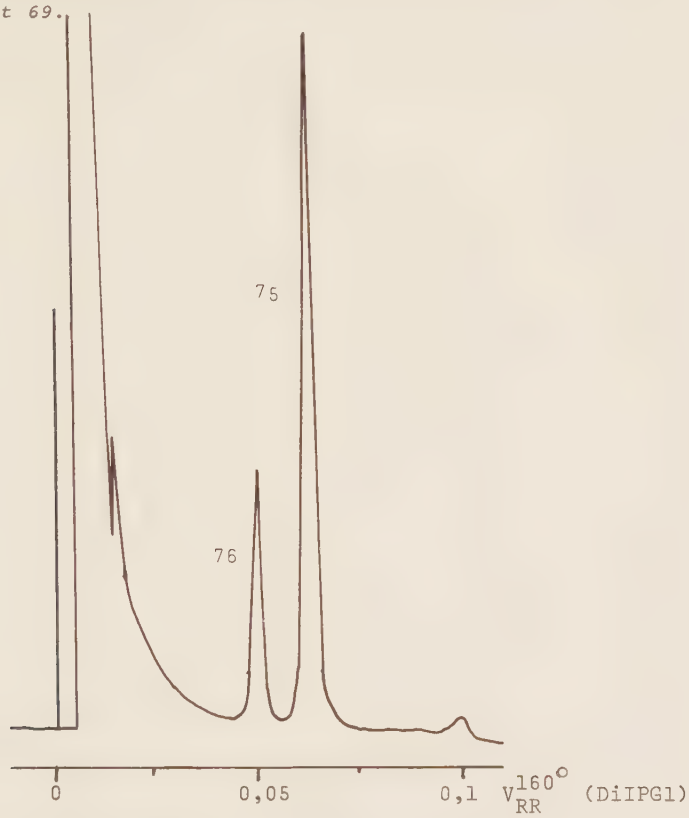
La réduction du mélange des sucres 64 et 65 en présence de nickel *Raney* conduit aux deux sucres ramifiés épimères en C-3 72 et 73 obtenus dans un rapport de 85 à 15 (CGL).

Fig 16. *Chromatogramme des produits obtenus par réduction des alcènes 64 et 65.*



De la même façon,le mélange de 68 et 69 conduit à 75 et 76 dans un rapport de 77 à 23 (CGL).

Fig.17. *Chromatogramme des produits obtenus par réduction des alcènes 68 et 69.*



En aucun cas,les sucres de configuration *érythro* ne donnent les mêmes produits de réduction que ceux de configuration *thréo*.Il n'y a donc pas d'épimérisation sur les carbones voisins de la double liaison lors de cette réaction.Ceci vient confirmer les observations faites déjà dans notre laboratoire {75-76,177,190} .

La configuration des sucres ramifiés 72-73 et 75-76 a été établie par RMN,principalement en comparant leurs constantes de couplage avec celles des quatre désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-furannoses et de leurs dérivés O-acétylés.

Voir Fig. 18,19,20,21 .

Fig.18. *Spectre de RMN (100 MHz ,$CDCl_3$) de 72 .*

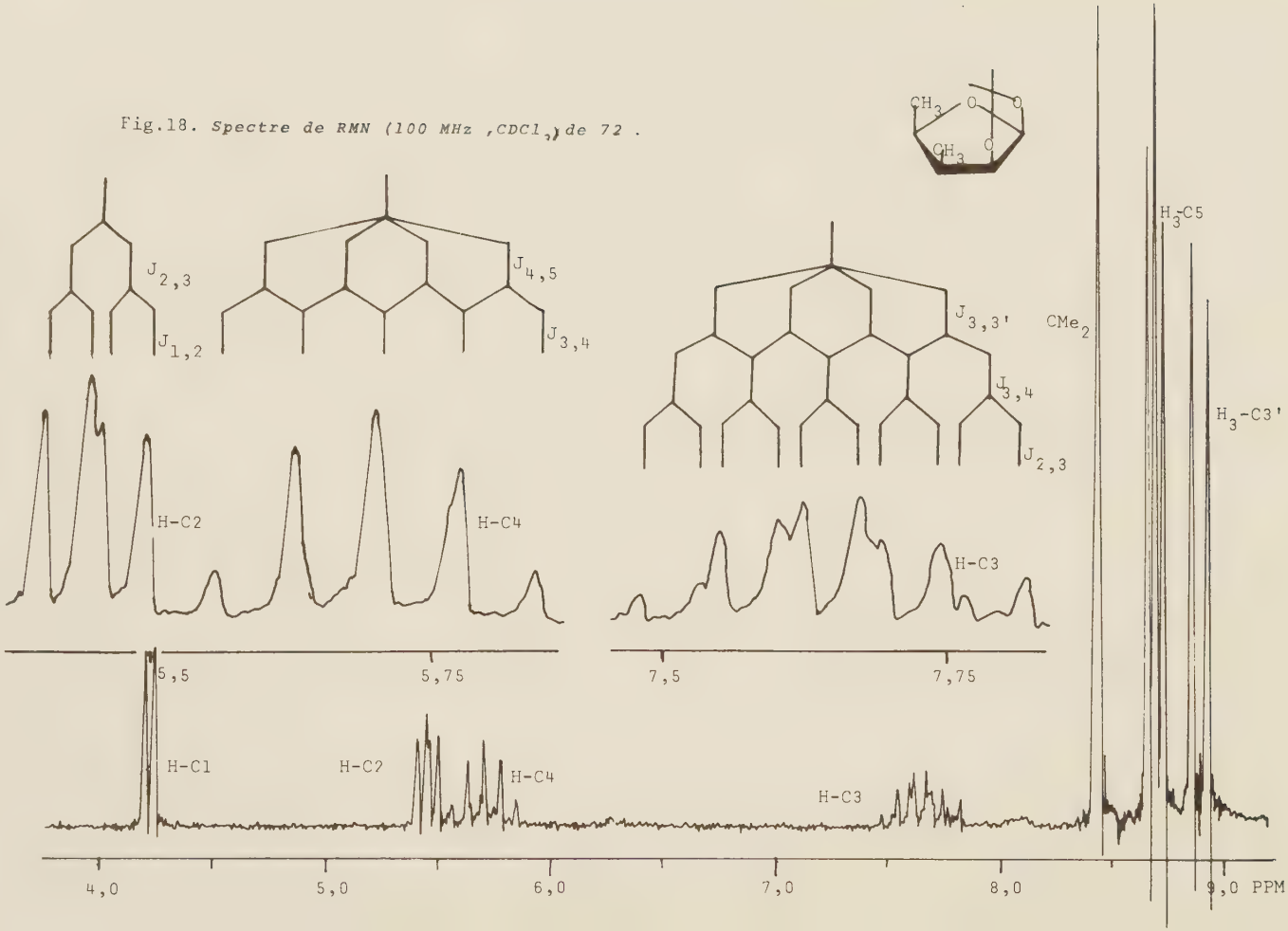


Fig.19. *Spectre de RMN(100 MHz,$CDCl_3$) de 7 3.*

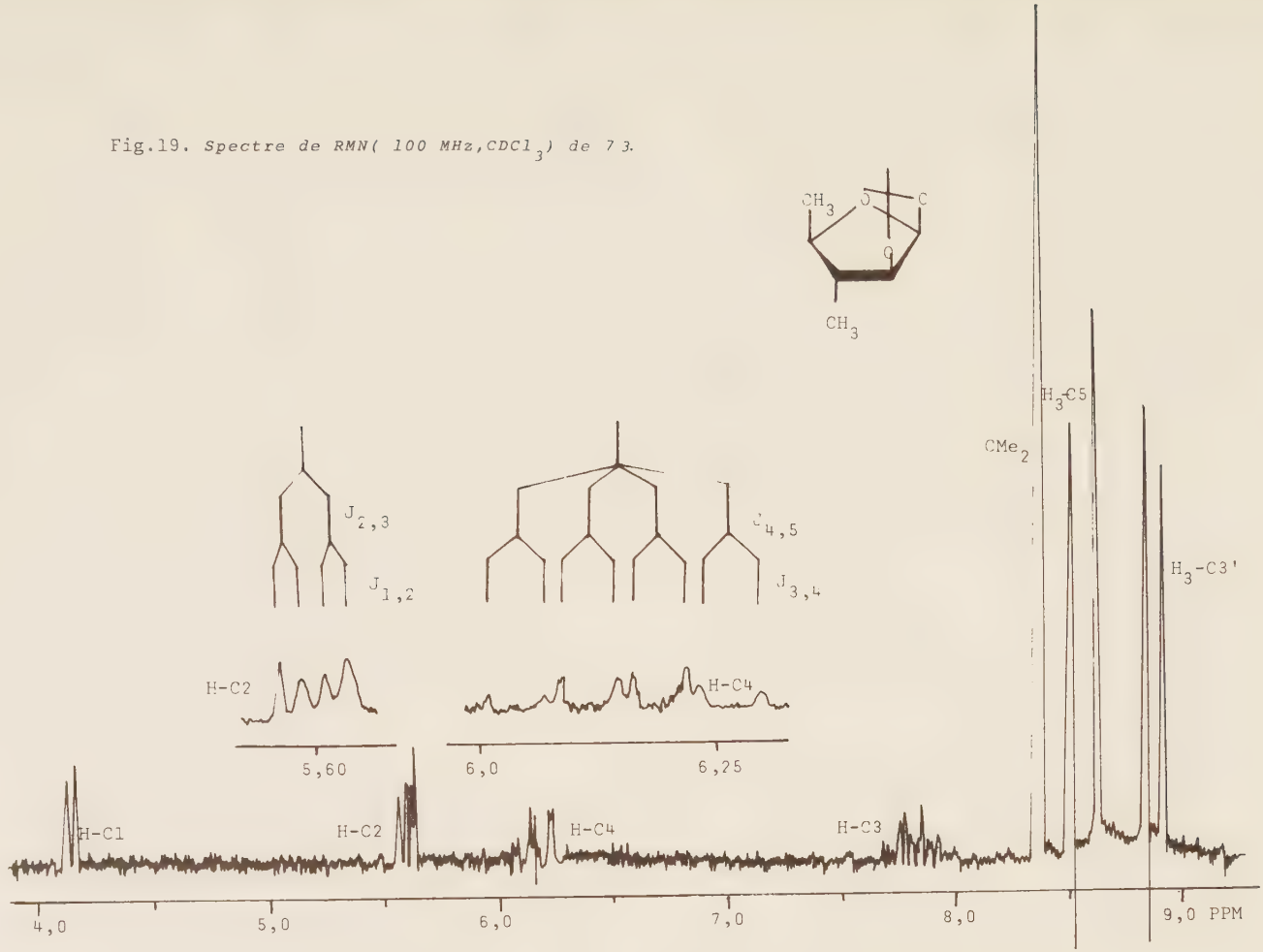
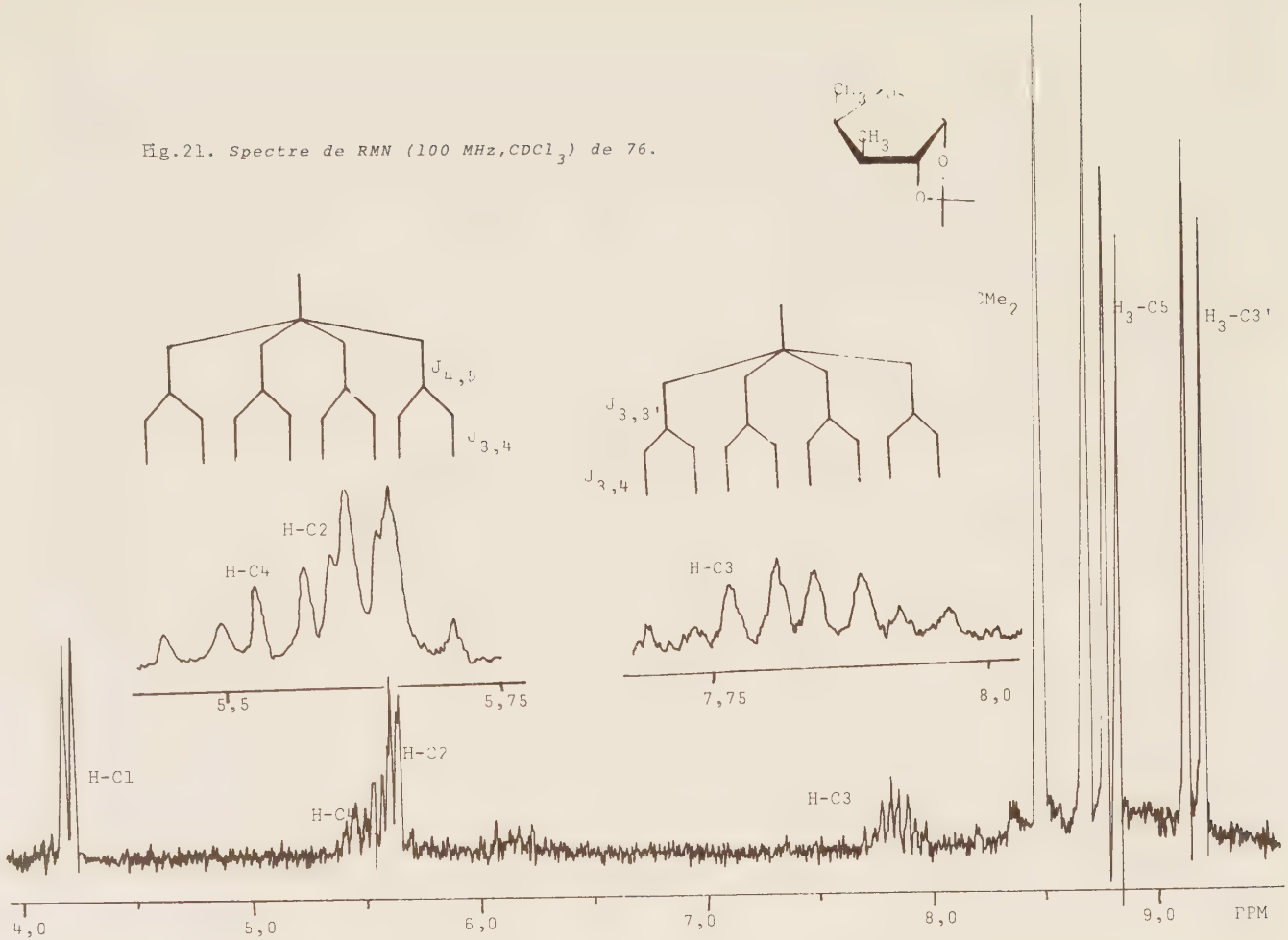


Fig.20. *Spectre de RMN (100 MHz, $CDCl_3$) de 75.*

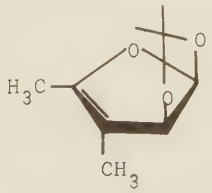
Fig.21. *Spectre de RMN (100 MHz, $CDCl_3$) de 76.*



Il a été établi {177,190,199-200} que le traitement de composés alkylthiovinyliques par du nickel de *Raney* faisait intervenir une désulfuration précédant l'hydrogénation de la double liaison,ce qui rend probable la formation,dans les séries étudiées,des intermédiaires 74 et 77.

Nous avons montré{98} que les désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-furannoses portant un groupement méthylène substitué en C-3 adoptaient une conformation voisine de ^{1}E sauf lorsque le substituant du groupement méthylène était volumineux,ceci,semble-t-il,indépendamment de l'électronégativité de ce substituant.Comme aucun des alcènes 74 et 77 n'est attaqué stéréospécifiquement par le nickel-*Raney*,il semble que la stéréosélectivité n'est pas soumise exclusivement à un contrôle par un état de transition ressemblant aux réactifs,mais que le contrôle par les produits finaux se manifeste.

Contrairement aux observations faites par *J.M.Bourgeois* {76}lors de la réduction d'analogues de l'alcène *thréo* ,les *cis(trans)*-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-méthylthiométhylène-3-α-D-*xylo*-hexofurannose,nous n'avons pas observé la formation d'un sucre insaturé dans le cycle de structure.



II.4.4. Partie expérimentale

Généralités : voir II.1.

Préparation du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane {184} .

- 0,310g (7,76 mmoles) de NaH à 60% sont agités dans 5ml de pentane

sec pendant 10minutes sous azote.Après décantation,le pentane est versé sur CH_3OH; l'opération est répétée encore deux fois. 4ml de DMSO sont ajoutés au NaH une fois lavé et le mélange est chauffé sous azote à 75-80°pendant 45 minutes.La solution de dimsylate de Na ainsi formée est refroidie à + 10°,on y ajoute une solution de 2,90g (8,05 mmoles) de chlorure de méthylthiométhyltriphénylphosphonium {201} dans 8ml de DMSO avec un refroidissement extérieur à la glace.La suspension d'ylide est laissée à température ordinaire pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Alkylidénation de 5 .

- A une solution maintenue à -10° de 1,0g(5,81 mmoles) de 5 dans 15ml d'Et_2O on ajoute lentement,sous agitation,une suspension de 8,46 mmoles de méthylthiométhylènetriphénylphosphorane dans 12ml de diméthylsulfoxyde.Le mélange est ensuite agité sous azote 4h à 20°.Après ce temps,on ajoute 30ml d'H_2O et extrait par 3 x 35ml d'Et_2O.Les extraits éthérés réunis,séchés($MgSO_4$),concentrés jusqu'au volume de 20ml sont additionnés de 20ml d'i-Pr_2O.On concentre jusqu'à l'apparition des premiers cristaux de Ph_3PO,filtre,élimine les solvants par évaporation et distille (120-130°/5.10^{-2}Torr.) 904mg (72%) d'un mélange constitué presqu'exclusivement (CGL) des deux sucres insaturés 64(75%) et 65(25%) qui sont séparés par CGL préparative.Le résidu de distillation,lavé au n-hexane puis recristallisé dans Et_2O-hexane fournit 225mg(11%) de 66.

Cis-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3*-β-D-thréo-*pentofurannose* (64).

-Obtenu comme indiqué ci-dessus.Rf = 0,68(AcOEt-hexane 1:2,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,48. Sirop.$\{\alpha\}_D^{17}$= +82,5° (c=1,0,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$): 249 (6340). IR. (λ_{max}^{film}) : 6,10μ (νC=C), 7,22 et 7,28μ (CMe_2) 9,62, 9,40, 8,89, 9,01, 8,60, 9,88, 8,22, 11,39, 7,22, 7,28. RMN.(100 MHz): τ =3,70,dd,1p.,$J_{2,3'}$=0,5 Hz,$J_{3',4}$=2,0 Hz(H-C3'); τ=4,31,d,1p.,$J_{1,2}$= 3,7 Hz(H-C1); τ=5,16,dd,1p.(H-C2);τ=5,26,qd,1p.,$J_{4,5}$= 6,4 Hz(H-C4);

τ =7,67,s,3p.(SCH_3); τ =8,54,d,3p.(H_3-C_5); τ =8,44 et 8,68,2s,2 x 3p. (CMe_2). SM. : 43(100,0), 29(18,6), 45(14,9), 100(13,5), 141(11,4), 85(10,1), 61(10,0), 116(9,5),27(8,4),68(7,6)...216(M^+), 201(M^+-15).

$C_{10}H_{16}O_3S$ (216,1) Calc. C 55,61 H 7,47 S 14,84 %
Tr. C 55,73 H 7,67 S 14,72 %.

Trans-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-β-D-threo-pentofurannose* (65).

-Obtenu comme indiqué ci-dessus. Rf = 0,68(AcOEt-hexane 1:2,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,40. Sirop.{α} $_D^{17}$= -233,7°(c=1,9,$CHCl_3$).UV. ($CHCl_3$) :254(6730). IR. (λ_{max}^{film}) :6,10 μ (νC=C), 7,25 et 7,30 μ(CMe_2) 9,63, 9,48, 9,10, 9,89, 8,24, 7,25, 7,30, 8,61, 8,08, 11,33. RMN. (100 MHz) : τ =3,96,t,1p.,$J_{2,3'}$=1,4 Hz,$J_{3',4}$=1,5 Hz(H-C3'); τ =4,24, d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ =4,93,dd,1p.(H-C2); τ =5,36,qd,1p.,$J_{4,5}$= 6,3 Hz(H-C4); τ =7,68,s,3p.,(SCH_3); τ =8,46 et 8,61,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,55,s,3p.(H_3-C5). SM. :43(100,0), 44(36,6), 59(34,9), 58(13,4), 101(10,1), 45(9,7), 41(9,7), 100(8,6),31(8,1), 85(7,0)...216(M^+), 201(M^+-15).

$C_{10}H_{16}O_3S$ (216,1) Calc. C 55,61 H 7,47 S 14,84 %
Tr. C 55,57 H 7,68 S 14,55 %.

Essai de mesure d'effet Overhauser nucléaire .

-Cette mesure est faite sur une solution ($CDCl_3$) d'un mélange des deux isomères (concentration 10 %).Nous irradions le doublet de H_3-C5 avec des champs H_2 de faible intensité et observons l'influence de cette irradiation sur l'intégration du proton oléfinique H-C3'.

Pour l'isomère *cis* 64 la variation d'intégration est de 5-10% au maximum en tenant compte du coefficient de variation(valeur optimum du champ H_2= 2,5).

Pour l'isomère *trans* 65 la variation est de 25-30% au maximum (valeur optimum du champ H_2= 2,25).

Ces valeurs sont donc une confirmation de l'attribution des structures de 64 et 65.

Dimère du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-β-D-thréo-pentofurannosul-3-ose (66).

-Obtenu comme indiqué ci-dessus. Rf= 0,80(AcOEt-hexane 2:1).F.150-151°.$\{\alpha\}_D^{22}$= +104,8°(c=1,2,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$):322(30). IR.(λ_{max}^{KBr}): 2,91μ (νOH),5,66μ (νC=O), 7,25 et 7,28μ (CMe_2) 8,30, 8,80, 9,55, 10,12, 11,39, 7,22, 7,28, 5,66, 7,59, 3,35. RMN. (60 MHz) :τ =3,76, d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1 ou H-C1');τ =4,16,d,1p.,$J_{1',2'}$=3,9 Hz(H-C1' ou H-C1); τ=5,20,d,1p.(H-C2 ou H-C2'); τ=5,41,d,1p.(H-C2' ou H-C2); τ=5,43,q,1p.,$J_{4',5'}$=6,7 Hz(H-C4'); τ=6,51,s,1p.(OH); τ=8,42,8,50, 8,57,8,62,8,62,5s,5 x 3p.(CMe_2,CMe_2',H_3-C5); τ=8,64,d,3p.(H_3-C5'). SM. : 172(100,0), 129(76,9), 71(40,7), 100(39,6), 85(34,0), 115 (30,0), 43(23,3), 286(22,2), 114(20,9), 143(16,4)...344(M^+),329 (M^+-15).

$C_{16}H_{24}O_8$ (344,2) Calc. C 55,87 H 7,03% Tr. C 55,77 H 7,10 %.

Cis-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-β-D-thréo-pentofurannose* (67).

-Une solution de 300mg(1,41 mmoles) d'un mélange de 64 et 65,contenant 75% de 64 dans 30ml d'Et_2O est agité énergiquement à 20° avec 0,3ml d'H_2O_2 à 30% et 159mg (0,71 mmoles) d'OsO_4.Après 2 h de réaction,on ajoute 0,3ml d'H_2O_2 à 30%,puis après 12h,9ml d'une solution aqueuse à 10% de $NaHSO_3$.On extrait à l'éther(50ml),sèche les extraits éthérés ($MgSO_4$) et évapore à sec.Par CCM préparative(AcOEt-hexane 2:1) on obtient une seule des deux sulfones attendues: 67(39mg,16%). Rf = 0,31(AcOEt-hexane 2:1,révélable avec $KMnO_4$). $V_{RR}^{200°}$ = 1,72.Sirop. $\{\alpha\}_D^{22}$ = +13,0°(c=0,9,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$):248(370). IR.(λ_{max}^{film}) :5,90μ (νC=C), 7,30 μ(CMe_2), 7,75 et 8,70μ (SO_2) 8,70, 7,75, 3,41, 9,38, 5,90, 8,61, 9,61, 7,30, 8,28, 11,36.RMN.(60 MHz) : τ=3,47,dd,1p., $J_{2,3'}$ <0,5 Hz,$J_{3',4}$ = 1,8 Hz(H-C3'); τ=4,04,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1); τ =4,46,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,6 Hz(H-C4); τ=5,05,dd,1p.(H-C2); τ=7,01,s,3p. (SO_2CH_3); τ=8,31,d,3p.(H_3-C5); τ=8,40 et 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2). SM.: 205(100,0), 59(65,0), 43(52,1), 220(42,8), 233(35,0,M^+-15), 86 (27,3), 129(26,2), 190(20,2), 111(19,8), 206(17,8).

$C_{10}H_{16}O_5S$ (248,1) Calc. C 48,43 H 6,50 S 12,93 %
Tr. C 48,40 H 6,62 S 12,80 %.

Alkylidénation de 7.

-A une solution maintenue sous N_2 à -10°,de 3,44g(20 mmoles) de 7, dans 50ml d'Et_2O,on ajoute 40 mmoles d'ylide.Après 1h à 20°on concentre le milieu réactionnel et le soumet à une chromatographie préparative sur colonne sèche {186} (support silicagel Woelm,"dry column grade",développement par AcOEt-hexane 2:1).La fraction extraite (3,8g,87%) comprend les trois sucres insaturés 64,68 et 69 dans un rapport de 7:41:52 (CGL).(autre essai 3:46:51).Il est impossible de mettre en évidence par cette technique la présence éventuelle de 65 qui possède le même V_{RR} que 68.Néanmoins les spectres de RMN (*vide infra*) indiquent que ce composé n'est pas présent à plus de 3% dans le mélange.Les sucres insaturés 68 et 69 sont séparés par CGL préparative mais comme il est imposssible d'obtenir une résolution totale,leurs constantes physiques(en particulier leur pouvoir rotatoire)sont corrigées en tenant compte de la présence d'une quantité connue(CGL) de leur isomère.

Cis-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-*α-D-érythro-*pentofurannose* (68).

-Rf = 0,55 (AcOEt-hexane 1:2,révélable au $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,41. Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$ = +317,6° (c=0,8,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) : 257(4540).IR. (λ_{max}^{film}) : 6,10 μ (ν C=C), 7,27 et 7,31 μ (CMe_2) 9,31, 9,79, 8,11, 8,66, 7,31, 8,27, 7,27, 3,40, 11,99,3,48. RMN.(100 MHz) : τ =3,74, dd,1p.,$J_{2,3'}$=1,2 Hz,$J_{3',4}$=2,3 Hz(H-C3'); τ =4,18,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz (H-C1); τ =5,06 ddd,1p.,$J_{2,4}$=1,4 Hz(H-C2); τ =5,10,qdd,1p.,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4); τ= 7,68,s,3p.(SCH_3); τ =8,61,d,3p.(H_3-C5); τ =8,54 et 8,63, 2s ,2 x 3p.(CMe_2). SM. : 99(100,0), 43(51,1), 141(49,0), 216(46,8, M^+), 116(26,9), 129(25,5), 115(25,5), 68(23,6), 85(19,4), 28(17,2)... 201(M -15).

$C_{10}H_{16}O_3S$ (216,1) Calc. C 55,61 H 7,47 S 14,84%
Tr. C 55,84 H 7,71 S 14,70 %.

Trans-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylthiométhylène-3-α-D-érythro-pentofurannose* (69).

- Rf = 0,55 (AcOEt-hexane 1:2,révélable par $KMnO_4$). $V_{RR}^{180°}$ = 0,36. Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$= +251,4°(c=0,9,$CHCl_3$). UV. ($CHCl_3$) : 257(5680). IR. (λ_{max}^{film}) : 6,10μ (νC=C), 7,25 et 7,30 μ(CMe_2) 9,52, 9,80, 9,29, 8,61, 8,26, 7,25, 7,30, 8,09, 12,10, 11,35. RMN. (100 MHz) :τ =4,00, dd,1p.,$J_{2,3'}$ =1,25 Hz, $J_{3',4}$=2,0 Hz(H-C3');τ =4,18,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ=4,89,ddd,1p.,$J_{2,4}$=1,25 Hz(H-C2); τ=5,22,qdd,1p.,$J_{4,5}$= 6,0 Hz(H-C4); τ=7,67,s,3p.(SCH_3); τ=8,68,d,3p.(H_3-C5) ;τ =8,52 et 8,63,2s,2 x 3p.(CMe_2). SM. : 100(100,0), 43(65,0), 141(54,1), 216 (43,3,M^+), 116(40,0), 68(33,7), 129(33,1), 115(30,0), 28(25,6), 143 (23,0)...201(M^+-15).

$C_{10}H_{16}O_3S$ (216,1) Calc. C 55,61 H 7,47 S 14,84 %
Tr. C 56,02 H 7,74 S 14,90 %.

Cis-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-α-D-érythro-pentofurannose* (70).

-L'oxydation de 100mg (0,47 mmoles) de 68 selon la technique décrite pour la préparation de 61 conduit à 46mg (42%) de 70. Rf = 0,58 (AcOEt-hexane 1:2,révélable au $KMnO_4$). $V_{RR}^{200°}$= 1,17. F. 75-77°.$\{\alpha\}_D^{23}$= +199°(c=1,0,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) :245(260). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 6,08μ (νC=C), 7,28 et 7,31μ (CMe_2) 8,81, 9,27, 7,59, 7,80, 9,88, 9,67, 9,02,10,48, 8,30, 7,28. RMN. (60 MHz) : τ=3,42,t,1p.,$J_{2,3'}$=1,8 Hz,$J_{3',4}$=1,8 Hz (H-C3'); τ=4,05,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1);τ =4,32,qt,1p.,$J_{2,4}$=1,8 Hz, $J_{4,5}$=7,0 Hz(H-C4); τ=4,80,dt,1p.(H-C2);τ =6,98,s,3p.(SO_2CH_3);τ =8,55, d,3p.(H_3-C5);τ =8,56 et 8,58,2s, 2 x 3p.(CMe_2). SM. : 233(100,0,M^+-15), 111(48,9), 153(45,5), 191(33,0), 43(25,8), 190(16,1), 83(15,0), 234(12,0), 59(12,0), 81(9,3).

$C_{10}H_{16}O_5S$ (248,1) Calc. C 48,43 H 6,50 S 12,93 %
Tr. C 48,24 H 6,72 S 12,75 %.

Trans-*didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthylsulfonylméthylène-3-α-D-érythro-pentofurannose* (71).

-L'oxydation de 100g(0,47 mmoles) de 69 selon la technique décrite

pour la préparation de 67 conduit à 42mg(38%) de 71. Rf = 0,55 (AcOEt-hexane 2:1,révélable au $KMnO_4$). $V_{RR}^{200°}$ = 1,12. F. 142-143°. $\{\alpha\}_D^{23}$= +217°(c=0,7,$CHCl_3$). UV.($CHCl_3$) :244(270). IR.(λ_{max}^{KBr}) :6,03μ (νC=C), 7,27 et 7,31μ (CMe_2),7,60 et 8,81μ (SO_2) 8,81, 9,92, 7,60, 7,78, 8,66, 9,27, 9,48, 10,27, 7,28, 7,31. RMN. (60 MHz): τ=3,63, dd,1p.,$J_{2,3'}$=1,5 Hz,$J_{3',4}$ =2,0 Hz(H-C3');τ =4,00,d,1p.,$J_{1,2}$=4,3 Hz(H-C1);τ =4,12,ddd,1p.,$J_{2,4}$=1,0 Hz(H-C2);τ =5,03,qdd,1p.,$J_{4,5}$= 6,0 Hz(H-C4); τ=6,90,s,3p.(SO_2CH_3); τ=8,50 et 8,60,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ =8,60,d,3p.(H_3-C5). SM. : 233(100,0,M^+-15), 153(33,4), 191(31,4), 111(24,0), 43(20,8), 190(14,5), 234(13,8), 83(9,5), 93(6,6),235(5,9).

$C_{10}H_{16}O_5S$ (248,1) Calc. C 48,43 H 6,50 S 12,93 %
Tr. C 48,51 H 6,78 S 13,05 %.

Désulfuration-hydrogénation des sucres insaturés 64 et 65.

-A une solution de 1,5g (6,95 mmoles) d'un mélange de 64 et 65 dans 100ml d'EtOH,on ajoute 15g de nickel de *Raney* fraîchement préparé selon {202}. Par filtration et évaporation du solvant,on obtient 0,95g(69%) d'un mélange de 72 et 73 dans un rapport de 85:15(CGL). Ce mélange est résolu par CGL préparative.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthyl-3-β-D-lyxofurannose (72).

-Obtenu comme décrit ci-dessus. Rf.= 0,58 (AcOEt-hexane 1:2).$V_{RR}^{160°}$= 0,07.Sirop.$\{\alpha\}_D^{17}$= +12,6°(c=0,8,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{film}) : 7,23μ (CMe_2) 9,80, 8,90, 9,16, 8,24, 7,23, 3,38, 8,59, 9,46, 11,41, 7,99. RMN. (100 MHz) : τ=4,21,d,1p.,$J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1);τ =5,45,dd,1p.,$J_{2,3}$=5,2 Hz(H-C2); τ=5,69,m,1p.,$J_{3,4}$=7,0 Hz,$J_{4,5}$=7,0 Hz(H-C4);τ=7,64,m,1p., $J_{3,3'}$=7,3 Hz(H-C3');τ =8,43 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,70,d,3p. (H_3-C5); τ=8,89,d,3p.(H_3-C3'). SM. : 43(100,0), 56(78,0), 41(14,3), 29(11,8), 84(11,1), 58(11,1), 114(8,6), 28(7,5), 86(7,4), 42(7,3)... 157(M^+-15).

$C_9H_{16}O_3$ (172,1) Calc. C 62,85 H 9,38 % Tr. C 62,89 H 9,47 %.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthyl-3-β-D-arabinofurannose(73).

-Obtenu comme décrit ci-dessus. Rf = 0,58(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{160^{\circ}}$= 0,05. Sirop.$\{\alpha\}_D^{17}$= +7,2°(c=0,5,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{film}) : 7,25μ (CMe_2) 9,82, 9,18, 9,48, 8,90, 3,40, 11,41, 8,28, 7,97, 7,25, 8,59. RMN. (60 MHz) : τ=4,16,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-C1);τ =5,60,dd,1p.,$J_{2,3}$=2,0 Hz(H-C2); τ=6,20,m,1p.,$J_{3,4}$=4,8 Hz,$J_{4,5}$=6,2 Hz(H-C4);τ= 7,80,m,1p. (H-C3); τ=8,38 et 8,61,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,58,d,3p.(H_3-C5);τ =8,90, d,3p.(H_3-C3'). SM. : 43(100,0),57(76,8), 71(66,7), 41(54,1), 69 (43,2), 29(39,0), 44(35,8), 28(35,8), 45(30,5), 55(29,4)...157(M^+-15).

$C_9H_{16}O_3$ (172,1) Calc. C 62,85 H 9,38 % Tr. C 62,72 H 9,46 %.

Désulfuration-hydrogénation des sucres insaturés 68 et 69.

- 1,3g(6,05 mmoles) d'un mélange de 68 et 69 est traité par le nickel de *Raney* dans les conditions décrites plus haut.On obtient 0,74g(62 %) d'un mélange de 75 et 76 dans le rapport 77:23.Soumis à la CGL préparative,le mélange conduit à 75 pur et à 76 contaminé par une quantité connue (CGL) de 75 (30%).Les caractéristiques physiques de 76 sont établies en tenant compte de cette contamination.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthyl-3-α-D-ribofurannose (75).

- Rf = 0,60 (AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{160^{\circ}}$=0,06. Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$= +36,1° (c=1,2,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{film}) : 7,30 et 7,32μ (CMe_2) 9,82, 8,97, 11,46, 8,29, 9,98, 9,28, 7,32, 7,30, 8,56, 8,08. RMN. (100 MHz) :τ =4,33, d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-C1); τ=5,47,t,1p.,$J_{2,3}$=4,7 Hz(H-C2); τ=6,18, m,1p.,$J_{3,4}$=10 Hz,$J_{4,5}$=6,1 Hz(H-C4); τ=8,44,m,1p.,$J_{3,3'}$=6,8 Hz(H-C3); τ=8,41 et 8,68,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,78,d,3p.(H_3-C5);τ =8,98,d, 3p.(H_3-C3'). SM. :157(100,0,M^+-15), 43(57,2), 59(30,9), 28(25,5), 88(16,8), 58(11,2), 158(10,2), 128(10,2), 114(8,8), 99(8,4).

$C_9H_{16}O_3$ (172,1) Calc. C 62,85 H 9,38 % Tr. C 62,90 H9,42 %.

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-méthyl-3-α-D-xylofurannose (76).

-Obtenu comme décrit ci-dessus,contaminé par 29,6% de 75. Rf =0,60

(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{160^{o}}$=0,05. Sirop.$\{\alpha\}_{D}^{23}$= -8,6°(c=1,2,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{film}) : 7,30 et 7,32μ (CMe_2) 9,78, 9,42, 9,17, 8,28, 9,97, 11,43, 7,30, 7,32, 8,60, 8,96. RMN.(100 MHz) : τ=4,21,d,1p.,$J_{1,2}$= 3,8 Hz(H-C1); τ=5,56,qd,1p.,$J_{3,4}$=4,2 Hz, $J_{4,5}$=6,6 Hz(H-C4); τ=5,64, d,1p.(H-C2); τ=7,84,qd,1p.,$J_{2,3}$=0 Hz, $J_{3,3'}$=7,4 Hz(H-C3); τ=8,48 et 8,69,2s, 2 x 3p.(CMe_2); τ=8,80,d,3p.(H_3-C5); τ=9,16,d,3p.(H_3-C3'). SM. : 157(100,M^+-15),43(96,1),59(47,8), 99(46,8), 97(43,0), 128 (13,9), 114(13,3), 41(12,9), 158(10,2), 70(10,1).

$C_9H_{16}O_3$ (172,1) Calc. C 62,85 H 9,38 % Tr. C 62,74 H 9,36 %.

II.5. ETUDE MECANISTIQUE DES REACTIONS DE REDUCTION

Au cours de ce travail nous avons eu recours aux réductions par les hydrures et à celles par le nickel de *Raney*.

II.5.1. Réductions à l'aide d'hydrures

Les complexes AlH_4^- et BH_4^- utilisés se comportent comme des transporteurs d'ions hydrures,lesquels jouent le rôle de réactif nucléophile.

L'aluminohydrure de lithium est un agent très efficace qui ne peut être utilisé dans des solvants hydroxylés(réaction avec les "hydrogènes actifs") ou dans des solvants facilement réductibles.
Par contre le borohydrure de sodium,qui est un réactif moins puissant, peut être utilisé dans l'eau ou dans des solvants hydroxylés.

Alors que la réduction d'aldéhydes en alcools primaires ou celle de dérivés tosyloxyméthyles en méthyles ne pose aucun problème mécanistique,celle de cétones ou d'oximes cycliques soulève des problèmes stéréochimiques.

II5.1.1. Réduction des cétones

On admet généralement que la réduction d'une cétone par un hydrure métallique passe tout d'abord par la formation d'un complexe métallique entre le carbonyle et le réactif,suivie d'un transfert d'hydrure.

Le bilan global de la réaction peut s'écrire :

$$4\ R_2CO + XH_4^- + 4\ H_2O \longrightarrow 4\ R_2CHOH + X(OH)_4^-$$

Il s'agit en réalité d'une suite de plusieures étapes élémentaires au cours desquelles un seul ion hydrure est transféré chaque fois

(House {203})

$$R_2CO + XH_4^- \longrightarrow \left[H_3XOCHR_2\right]^-$$

$$R_2CO + \left[H_3XOCHR_2\right]^- \longrightarrow H_2X\left[OCHR_2\right]_2^-$$

$$R_2CO + H_2X\left[OCHR_2\right]_2^- \longrightarrow HX\left[OCHR_2\right]_3^-$$

$$R_2CO + HX\left[OCHR_2\right]_3^- \longrightarrow X\left[OCHR_2\right]_4^-$$

$$X\left[OCHR_2\right]_4^- + 4\ H_2O \longrightarrow X\left[OH\right]_4^- + 4\ R_2CHOH$$

Si cela est toujours le cas avec $LiAlH_4$, avec $NaBH_4$,lorqu'on emploie un solvant protique R'OH,il existe une possibilité d'échange conduisant à des composés du type $\left[(R'O)_nBH_{4-n}\right]^-$ qui peuvent, eux -mêmes,directement réagir sur la cétone pour donner l'alcool de la façon suivante :

$$\left[(R'O)_nBH_{4-n}\right]^- + R_2CO \longrightarrow R_2CHOH + \left[(R'O)_{2n}BH_{4-2n}\right]^-$$

La première étape de cette série est considérée comme l'étape lente de la réaction,le remplacement d'un ion hydrure par un alkoxy augmentant la réactivité de XH_4^-.

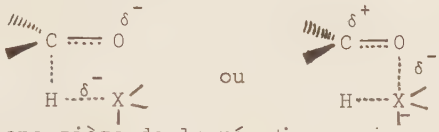
Le transfert d'un ion hydrure correspond donc à une attaque nucléophile sur le carbonyle.Les mécanismes fondamentaux des réac - tions d'addition nucléophile sur les carbonyles ont été étudiés par divers auteurs : *Jencks et coll.*{204-205},*Geneste et coll.*{206-208}, *Cense* {209} *et J.M. Bourgeois* {76,102 }.

Geneste {206} étudia en particulier l'action du borohydrure de sodium et *Cense* {209} celle de l'aluminohydrure de lithium.

Karabatsos {210}démontra que le réactif nucléophile H^- attaque perpendiculairement au carbonyle,dans une conformation telle qu'il soit aussi loin que possible des gros groupements.

L'étape cinétique correspondant à l'action directe de l'ion XH_4^- sur le groupe carbonyle, on peut à priori envisager plusieures possibilités :

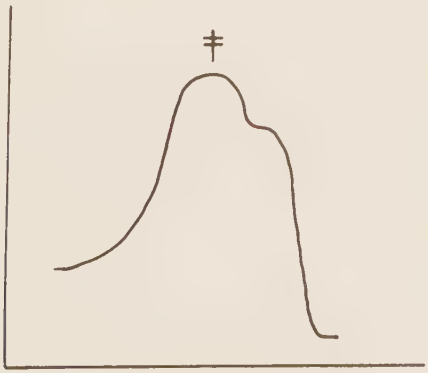
I. - soit un mécanisme pour lequel l'état de transition aurait géométriquement la structure suivante :



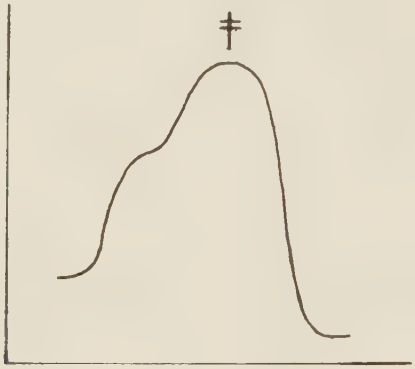
l'atome de carbone siège de la réaction conserve une hybridation voisine de sp^2.

II.- soit un mécanisme pour lequel l'atome de carbone acquiert une hybridation voisine de sp^3; l'état de transition pouvant alors adopter l'une des deux structures :

Dans le premier cas(I) ,l'état de transition est proche de l'état initial("reactant-like") et le diagramme d'énergie de la réaction se présente ainsi :



Dans le second cas(II) l'état de transition est proche de l'état final ("product-like").



De nombreux auteurs,tels *Cram* {211-212},*Felkin* {213},*Karabatsos* {210}ainsi que *Geneste et coll.*{206-208},proposèrent un état de transition tétragonal soit en calculant les constantes ρ de *Hammett* (positif,ce qui implique un état de transition fortement négatif), soit en utilisant des méthodes isotopiques.Parmi les partisans de l'état de transition trigonal,c'est à dire dans lequel l'atome de carbone,siège de la réaction,conserverait un caractère d'hybridation sp^2,nous pouvons citer *Wheeler et coll.*{214 } ainsi que *Laszlo et Welvart* {215}.

Nous pensons pour notre part qu'il n'est pas possible de généraliser et d'adopter une des deux théories pour l'appliquer dans tous les cas.La nature de l'état de transition et l'évolution de la réaction vont dépendre :

1) de la nature du réactif

2) de la réactivité de la cétone

1) nature du réactif :

Nous utilisons soit BH_4^-, soit AlH_4^- : le premier est beaucoup moins réactif que le second. La cause première est la différence de l'électronégativité entre Al(1,5) et H(2,1) plus grande qu'entre B(2,0) et H(2,1). La liaison entre Al et H est donc plus ionique et la distance entre eux plus grande.

Alors que BH_4^- peut s'utiliser dans les solvants protiques polaires, AlH_4^- plus réactif, réagit avec les solvants polaires protiques. Il convient toutefois que le solvant utilisé puisse le solvater. Les solvants les plus utilisés sont l'éther, le THF... la réaction ne se produit pas dans le benzène.

La vitesse de réaction croît avec la polarité : *M.J.Jorgensen et A.F.Thacher* {216}, étudiant la réduction d'aldéhydes cinnamiques par $LiAlH_4$, montrèrent que le THF permet d'accroître la vitesse de réaction de 7,5 fois par rapport à l'éther et le 1,2-diméthoxyéthane 4-6 fois par rapport au THF (13-47 fois l'éther). Il a été prouvé {217} que la possibilité de solvater le cation dans les corps organolithiés croît avec les séries : éther, THF, 1,2-diméthoxyéthane. De tels effets de solvatation agissent dans les réductions aux hydrures et $LiAlH_4$ devient un agent réducteur d'autant plus efficace que la solvatation du cation est mieux assurée.

2) nature de la cétone :

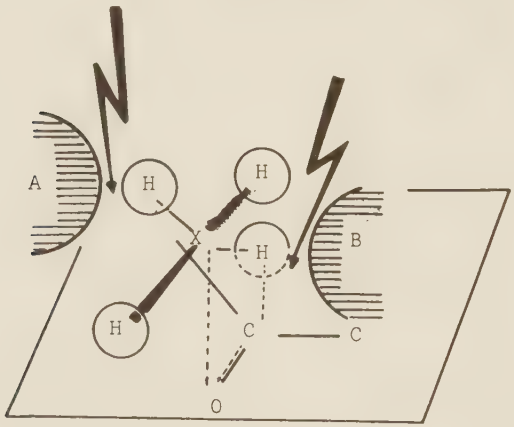
Divers facteurs interviennent dans la réactivité des cétones :

- <u>effets stériques</u> : *Dauben et coll.* {218} proposèrent les termes de "steric approach control" et de "product development control". Cela signifie qu'en l'absence d'un effet stérique gênant l'approche du réactif (steric approach control) la réduction des cétones conduit principalement à l'alcool thermodynamiquement le plus stable (product development control). Au contraire, en présence d'effet stérique important, c'est le produit se formant le plus rapidement à partir du côté le plus dégagé, qui sera prépondérant, même s'il est le moins stable.

Cette interprétation bien qu'en accord avec de nombreux résul-

tats expérimentaux est mise en doute par *Kamernitzky et Akrem* {219} ainsi que par *Richter* {220}qui supposent,au contraire , que la plus ou moins grande difficulté opposée à l'attaque axiale ou équatoriale par les seuls facteurs stériques permet d'expliquer la stéréochimie de toutes les réductions des cyclanones.

L'effet stérique d'approche peut se schématiser de la façon suivante :



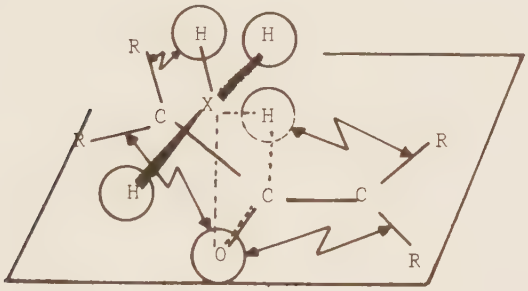
L'effet sera d'autant plus important que A et B seront volumineux.

Cette discussion peut se généraliser pour toutes les réactions d'addition nucléophile sur les carbonyles.Tout dépendrait de la structure de l'état de transition :si cette structure ressemble au produit de départ, le "steric approach control" sera prépondérant.Par contre,si elle ressemble à l'état final,ce sera le "product development control" qui sera important.

Ce type d'effet stérique n'est pas le seul à devoir être considéré :un autre facteur,que nous appelons effet stérique de tor-

sion (suivant *Cherest et Felkin* {221}), provient de ce que dans l'étatde transition le doublet de la liaison en cours de formation peut créer une énergie de torsion par interactions avec les liaisons en α du carbonyle.D'autre part au cours de la rehybridation sp^3 du carbone central,la liaison C-O peut se rapprocher d'une position dans laquelle elle éclipse les liaisons entre les carbones voisins du carbonyle et un de leurs substituants.

La rotation peut ainsi être empêchée .Cette interaction se schématise ainsi :



Geneste et coll.{206} expliquent ainsi la différence de réactivité entre la cyclopentanone et la cyclohexanone.La cyclopentanone, en effet, passe d'un état initial dans lequel la liaison carbonyle est décalée par rapport aux groupes méthylène en α à un état de transition dans lequel il y aura tendance à un certain éclipsement de liaisons.En conséquence,le système résistera au changement.Au contraire,la cyclohexanone passe d'un état initial dans lequel le carbonyle se trouve éclipsé par deux liaisons C-H en α à un état de transition dans lequel les liaisons tendent à être décalées.Ce changement sera donc favorable et la réactivité de la cyclohexanone

sera supérieure.

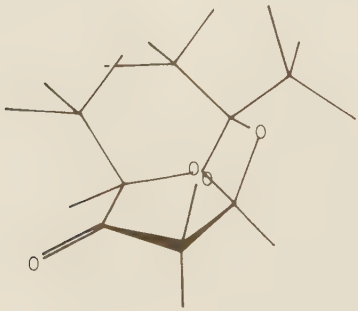
- effets électroniques : aux effets stériques,qui sont prépondérants,viennent s'ajouter d'autres facteurs tels les effets inductifs et (ou) hyperconjugatifs.Selon *Brown* {222}la réactivité des cétones aliphatiques s'explique surtout en termes d'effets inductifs.

D'autre part, les effets hyperconjugatifs sont également susceptibles d'intervenir,les liaisons C-H en α pouvant éventuellement venir stabiliser l'état initial par recouvrement orbital du type σ-¶ (*Robinson* {223},*Geneste* {206-208}).

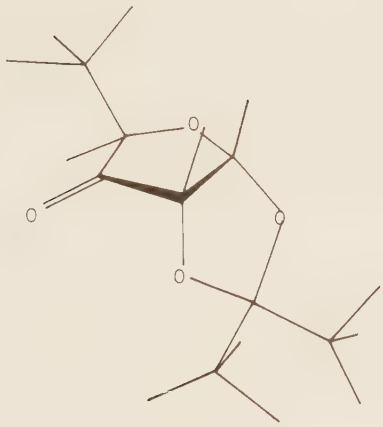
- effets stéréo-électroniques : la disposition stérique des paires d'électrons non-liants d'hétero-atome peut également interdire certaines directions d'attaque de réactifs anioniques.

En ce qui concerne nos cétones cycliques,de configuration furannique,ce sont essentiellement les facteurs stériques et stéréo-électroniques qui vont intervenir ; nos *céto*-sucres ont une conformation privilégiée ^{1}E {85},ce qui peut être représenté ainsi :

Cétone β-*D-thréo* (5).



Cétone α-*D-érythro* (7).



Considérons maintenant l'énergie d'approche et l'énergie de torsion :

- <u>énergie d'approche</u> : dans le cas de la cétone β-*D-thréo* ,l'attaque nucléophile par la face supérieure est impossible.Elle se fera obligatoirement par la face inférieure.

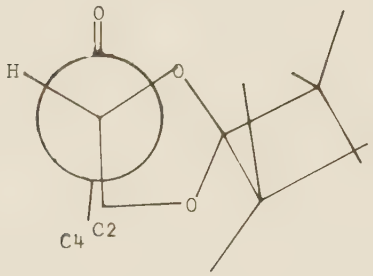
Dans le cas de la cétone α-*D-érythro*,la différence d'encombrement entre les deux faces est moins grande.Toutefois,l'isopropylidène occupe un certain volume et l'attaque se fait de préférence par la face supérieure.

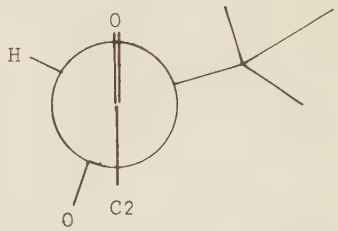
- <u>énergie de torsion</u> :dans le cas de la cétone β-*D-thréo*,si on admet que l'attaque de l'hydrure se fait par la face inférieure,il faut s'attendre à ce que l'hydroxyle se formant se place sur la face la plus encombrée.On passe par un intermédiaire (^{1}E) où l'hydroxyle éclipse les liaisons C-O de l'isopropylidène et C-C du

méthyle en C-5.Cette situation est très défavorable et le composé doit la corriger légèrement en adoptant une conformation ^{3}E où les liaisons sont décalées.

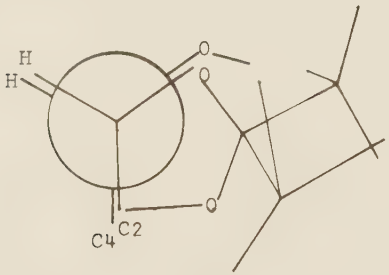
C2-C3 C3-C4

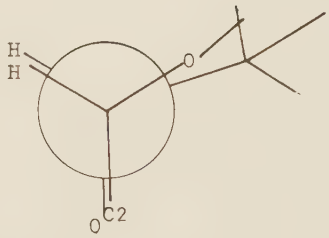
Cétone (^{1}E)



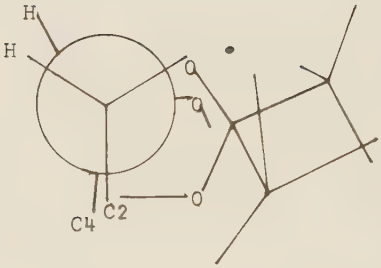


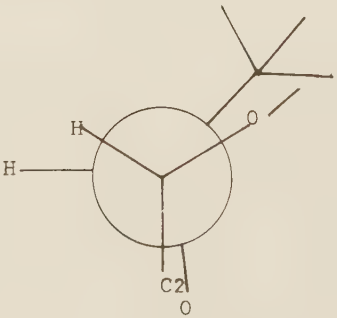
Intermédiaire ^{1}E





^{3}E

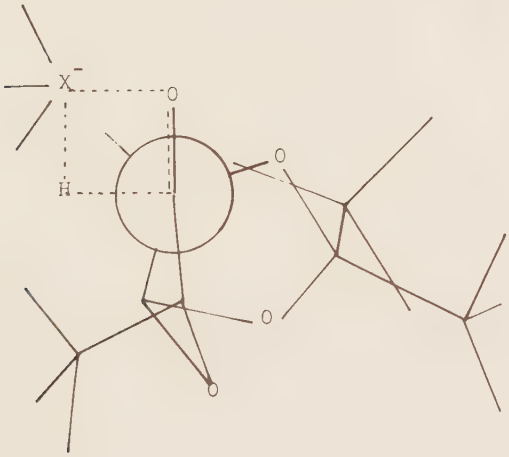




Dans le cas de la cétone α-*D-érythro*,après l'attaque du nucléophile on obtient un produit sans doute moins énergétique que celui de configuration *lyxo* .

Considérons maintenant l'état de transition hypothétique: avec la cétone α-*D-érythro* on peut imaginer un état de transition proche de l'état initial et obtenu par attaque perpendiculaire de l'hydrure sur le carbonyle.La phase lente sera cette attaque,la rehybridation en sp^3 étant très facile et rapide.Nous pouvons schématiser cet état de transition ainsi :

C3-C2

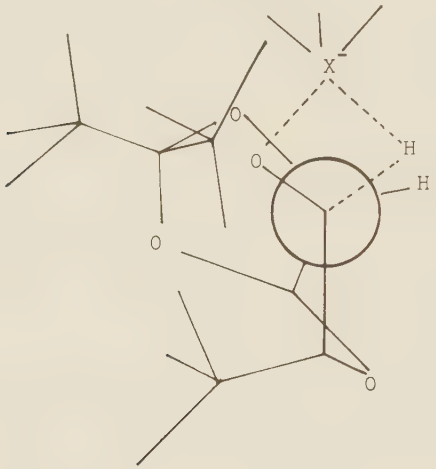


Avec la cétone β-*D-thréo* le problème est plus complexe: la cétone est très encombrée et l'hybridation sp^2 en C-3 est favorisée. L'étude de l'addition nucléophile sur d'autres uloses présentant les mêmes caractéristiques {76,102} a montré que ces cétones ré-

sistent à l'attaque de nucléophiles,préférant même parfois une élimination de l'hydrogène en C-4,formant ainsi une double liaison C3-C4 intracyclique.

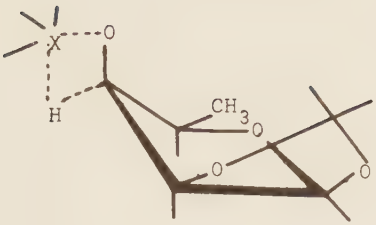
La phase lente sera non pas l'attaque de l'hydrure mais la rehybridation en sp^3.L'état de transition sera proche de l'état final.

C3-C2

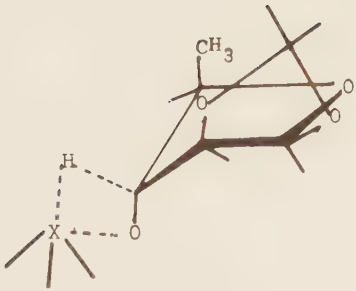


La présence,lors de la réduction de la cétone β-*D-thréo* avec $NaBH_4$,d'une certaine proportion(10%) de l'alcool de configuration *arabino* thermodynamiquement le plus stable,amène quelques remarques.

Comme il n'est pas possible d'imaginer une attaque du réactif par la face la plus encombrée,il faut admettre en conséquence que l'attaque première est la formation d'une liaison O-X(X=Al ou B), provoquant une rehybridation précoce de C-3 ce qui permet un réajustement conformationnel et une attaque de l'hydrure sur l'une ou l'autre des faces de la molécule.



lyxo



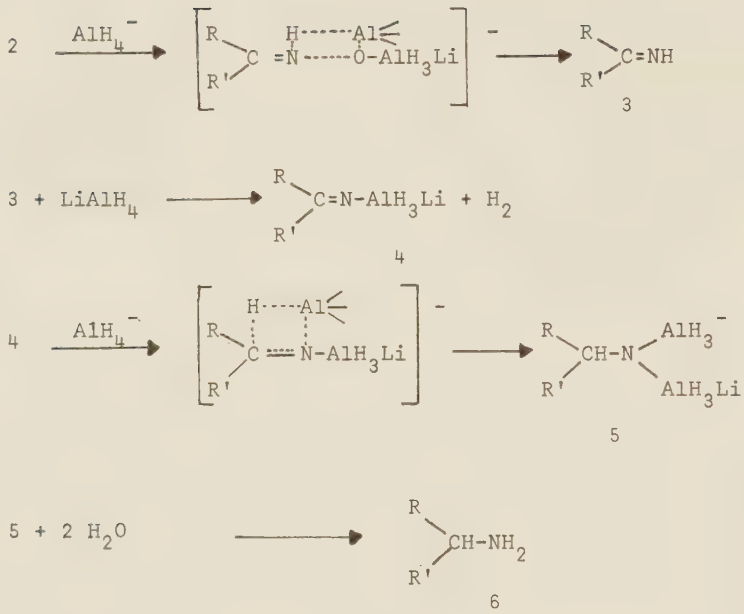
arabino

La résistance rencontrée au niveau de l'état de transition lorsque l'attaque par l'hydrure est plus avancée que la formation de la liaison X-O amènerait un changement du "timing"de l'opération . La fixation de X sur O serait en avance sur l'attaque de l'hydure ce qui permettrait le changement de conformation et la formation des deux épimères.Un facteur important,conditionnant la mise en jeu de ce mécanisme,est le caractère de X qui doit être un électrophile de mollesse moyenne.Cette caractéristique est beaucoup plus nette pour l'aluminohydrure que pour le borohydrure d'où la stéréospécificité de la réduction que l'on observe avec l'aluminohydrure mais non avec le borohydrure.Avec $LiAlH_4$ seul le composé cinétique se forme alors qu'avec $NaBH_4$ on observe la présence d'une certaine proportion de son épimère thermodynamiquement plus stable.

II.5.1.2. Réduction des oximes

La réduction des oximes pose les mêmes problèmes que celle des cétones.Toutefois,la situation est compliquée par le fait que la réaction se fait en plusieures étapes.*Yoon* {224} a schématisé la réduction d'oximes à l'aide d'aluminohydrure de lithium :

1 2



En présence d'aluminohydrure les oximes donnent donc,en général, les amines primaires correspondantes.Si l'on admet le mécanisme ci-dessus,les équations qui schématisent les passages de 4 à6 présentent une grande similitude avec celles qui illustrent la réduction des cétones.

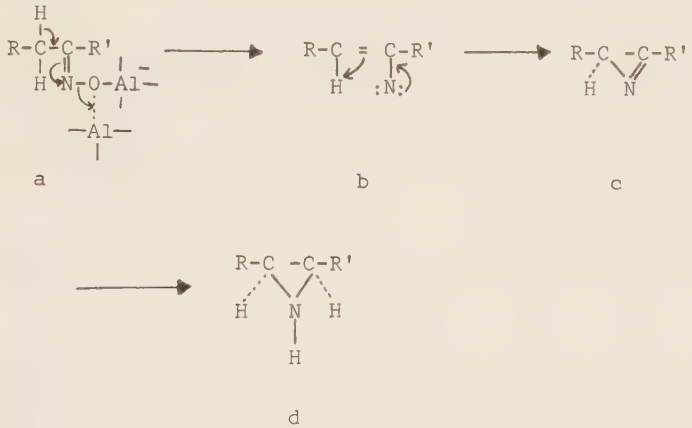
L'attaque du nucléophile va se faire perpendiculairement à la liaison C-N et les facteurs d'énergie stérique d'approche et de torsion vont intervenir.

Il existe pourtant des cas où l'amine primaire n'est pas obtenue :

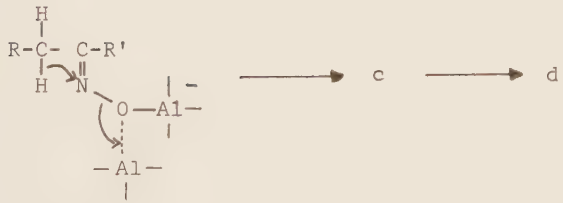
- certaines arylcétoximes {225-226} et quelques oximes alicycliques {227} peuvent conduire,selon les conditions utilisées,à des taux plus ou moins élevés d'amines secondaires réarrangées.Le mécanisme est mal connu.

- certaines oximes peuvent, sous l'action de $LiAlH_4$, donner des aziridines par l'un des deux mécanismes suivants {228} :

1)



2)

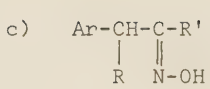


Le groupe de *Kitahonoki et Kotera* étudia cette réaction en réduisant par $LiAlH_4$ diverses oximes {228,229-234}; les principaux types testés sont les suivants :

a) $Ar-CH_2-C(=N-OH)-R$ R= aryle(benzyle),alkyle(éthyle..)

Le carbone portant le groupement oxime peut également être inclus dans un cycle.

b) $Ar-C(=N-OH)-R$

c) 

Etudiant des systèmes de cycles accolés,ces auteurs montrèrent, d'une part,que la molécule doit renfermer un cycle benzénique pour que le rendement en aziridine soit intéressant et,d'autre part,que la formation d'aziridines dépend de la configuration des oximes (les oximes *syn* permettent la formation d'aziridines,ce qui n'est pas le cas en général pour leurs isomères *anti*).

Dans le cas de nos composés,nous n'avons observé ni la formation d'amines secondaires ,ni celle d'aziridines.

L'oxime de configuration *α-D-érythro* conduit spécifiquement au produit aminé de configuration *ribo* (contrôle stérique d'approche).

Dans le cas de l'oxime *β-D-thréo* il n'a pas été possible de mettre en évidence la présence de l'épimère de configuration *arabino*. Comme lors de la réduction de la cétone correspondante par l'aluminohydrure de lithium,il semble que malgré l'énergie de torsion importante,le contrôle stérique d'approche prédomine et seul l'épimère de configuration *lyxo* se forme.Dans les conditions optimales, le rendement en sucre aminé dépasse 90% mais de faibles modifications de la technique conduisent à l'apparition de nombreux produits de dégradation.Deux cas retiennent notre attention :

- l'emploi de THF, en lieu et place de l'éther,permet d'augmenter la réactivité de $LiAlH_4$.La réaction est alors moins propre,le rendement est bas et de nombreux produits secondaires,dont la structure n'a pu être élucidée,apparaissent.

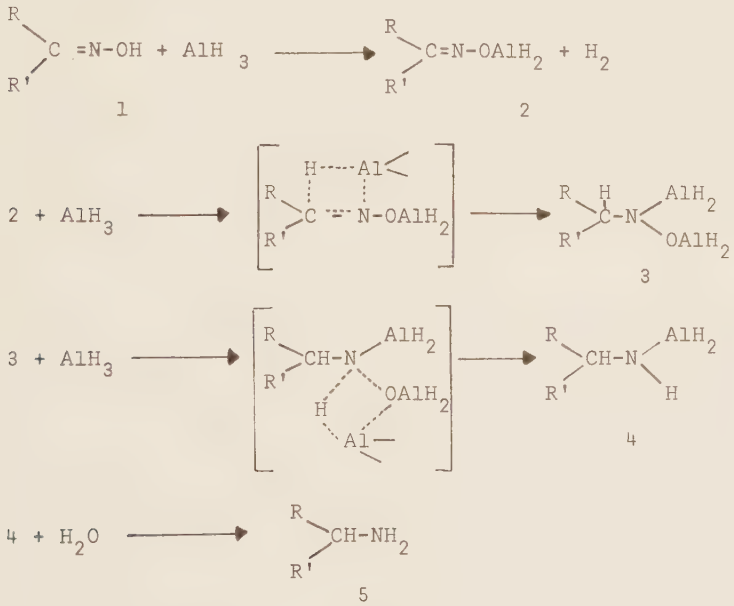
- l'emploi de l'hydrure d'aluminium(AlH_3) ou celui d'un mélange $LiAlH_4$-AlH_3, utilisés avec succès par de nombreux auteurs pour la réduction des oximes {224,235-237},donnent également de mauvais résultats.

L'hydrure d'aluminium est préparé par adjonction d'un acide ($AlCl_3$,H_2SO_4...) à l'aluminohydrure de lithium selon les réactions:

$$2\ LiAlH_4 + H_2SO_4 \longrightarrow 2\ AlH_3 + 2\ H_2 + Li_2SO_4$$

$$3\ LiAlH_4 + AlCl_3 \longrightarrow 3\ LiCl + 4\ AlH_3$$

Cette réaction de réduction,effectuée dans le THF,est environ vingt fois plus rapide qu'avec $LiAlH_4$ {224} .Le mécanisme est légèrement différent :



L'hydrure d'aluminium est un réactif plus énergique que l'aluminohydrure de lithium :il peut également attaquer les acétals cycliques en se fixant sur les oxygènes {238} :on peut éventuellement expliquer ainsi certains des produits supplémentaires obtenus.

Donc,nous voyons que la réduction de nos oximes est optimale si nous utilisons un réactif de force moyenne,ni trop faible($NaBH_4$ ne réagit pas),ni trop puissant (AlH_3...) .

II.5.2. Réduction des sucres méthylthiométhyléniques par le nickel de *Raney* .

Cette réaction intervient lors de la désulfuration-hydrogénation des sucres méthylthiovinylidéniques pour obtenir les composés saturés ramifiés de type B.

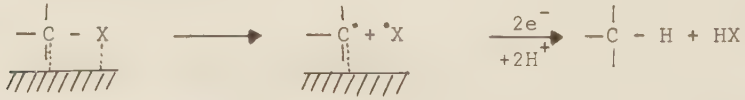
Il est généralement admis {177,190,199,239-241}que la première étape consiste en la désulfuration par chémisorption de l'atome de soufre à la surface du catalyseur et que la seconde conduit à la formation de deux radicaux libres par scission de la liaison C-S selon le schéma :

$$R_1\text{-}S\text{-}R_2 \longrightarrow R_1^{\bullet} + R_2^{\bullet} \begin{cases} \xrightarrow{\text{Catalyseur frais}} & R_1H + R_2H \\ \xrightarrow{\text{Catalyseur désactivé}} & R_1R_1 + R_1R_2 + R_2R_2 \end{cases}$$

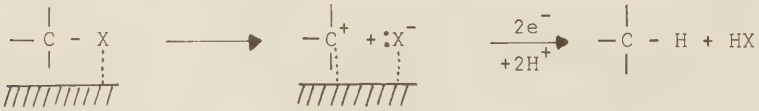
{199}

Toutefois *Imaizumi et Mitsui* {200} proposent en plus d'une scission homolytique de la liaison C-X,en radicaux libres,qui a lieu si le substituant X est un poison du catalyseur(-Cl,-SR) ou si le groupement sur le carbone est chémisorbé par le catalyseur (phényl,carboalkoxy),une scission hétérolytique de la liaison C-X pour former un anion X^- et un carbocation si les groupements sur le carbone sont incapables de chémisorption(ex. alkyles).

Scission homolytique :



Scission hétérolytique :

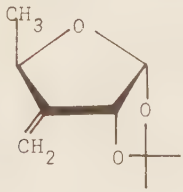


Djerassi et Williams {242},étudiant la réduction de l'éthylène-thiocétal dérivé de la cholestane-3-one,montrèrent que la formation d'oléfine est déterminée par le type et la quantité de catalyseur utilisé , l'âge de ce catalyseur et le solvant utilisé.

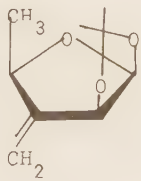
Alors que la plupart des auteurs pensaient que l'emploi d'un catalyseur désactivé est nécessaire pour cette formation {243-244}, *J.M.Chalet* {177,190} ,bien qu'utilisant un catalyseur activé,put mettre en évidence le sucre oléfinique résultant de la désulfuration.

Cela prouve que la désulfuration précède bien l'hydrogénation et que dans notre cas aussi,malgré le fait que nous n'ayons pas pu les mettre en évidence,les produits A et B,résultant de la désulfuration des composés méthylthiovinylidéniques correspondants,sont les intermédiaires de la réaction:

B



A

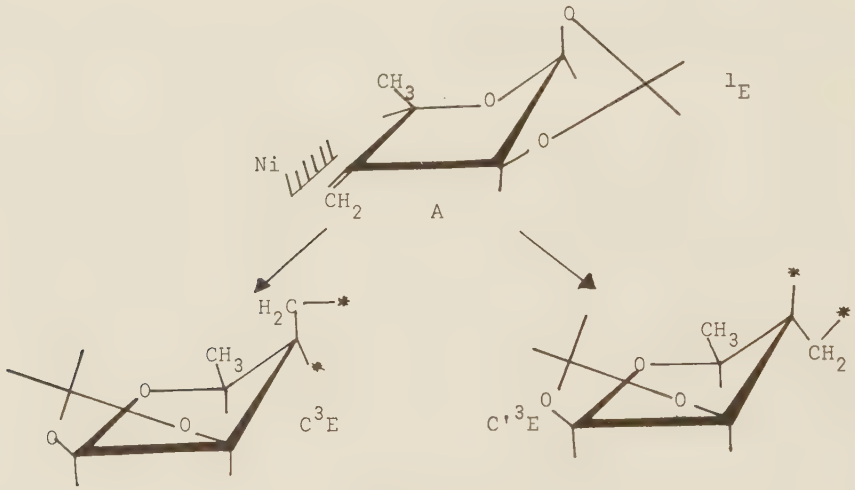


La désulfuration est suivie d'une hydrogénation qui conduit de façon peu spécifique au mélange des épimères en C-3 des sucres ramifiés correspondants.

Ce manque de stéréospécificité contraste avec celle qui existe lors des réductions à l'aide d'hydrures.Dans la mesure où l'on admet {98} que les désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-furannoses portant un groupement méthylène substitué en C-3 adoptaient une conformation voisine de ^{1}E sauf lorsque le substituant du groupement méthylène était volumineux,ceci,semble-t-il,indépendamment de l'électronégativité de ce substituant,il est clair que les *céto*-sucres et les intermédiaires probables A et B existent dans la même conformation et que la conformation du produit de départ n'est pas le seul facteur déterminant le cours stéréochimique de ces réactions.

Ce cours n'est pas non plus imposé par la stabilité relative des produits finals puisque dans tous les cas l'isomère le moins stable est prépondérant.

Selon ce que *J.M.J.Tronchet et J.M.Chalet* {190} ont récemment proposé pour des composés de configuration pyrannique, l'absence de stéréosélectivité lors de l'hydrogénation pourrait être due au fait que l'atome juxtacyclique se fixerait précocement sur le catalyseur et que la rehybridation de C-3 et le réajustement conformationnel de la molécule seraient très avancés lorsque s'établirait la liaison entre C-3 et le catalyseur pour conduire aux deux intermédiaires de structure C et C' : (cf {245}) .

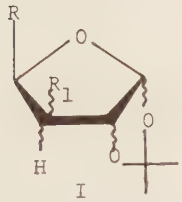


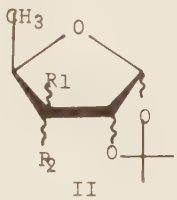
L'intermédiaire C va donner naissance au sucre ramifié de configuration *lyxo* et le sucre C' à celui de configuration *arabino*.

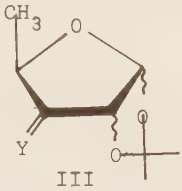
II.6. ETUDE CONFORMATIONNELLE DES SUCRES SYNTHETISES SOUS II.

II.6.1. Généralités

Dans cette première partie nous avons décrit la synthèse de quelques produits nouveaux appartenant aux trois types principaux suivants :(I, II, III)







$R = H$ ou CH_3 $\qquad$ R_1 et $R_2 \neq H$

$R_1 \neq H$

Les composés où R=H,de configuration *thréo* ou *érythro*,ont été étudiés par *J.Tronchet* {60}.Nous allons donc surtout considérer les conformations des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-pento-furannoses ($R=CH_3$).

Alors que pour les corps de type I des études conformationnelles existent {76,85,106,246-250 },il n'y a, à notre connaissance, aucune publication de ce genre concernant les produits de type II, et pour ceux de type III,celle de *J.M.J.Tronchet et coll.*{98}est, à notre connaissance, la seule.

Pour situer les divers furannoses dans le cycle conformationnel, nous avons étudié les paramètres de RMN.Ceux-ci nous permettent,en effet,d'estimer la forme générale moyenne de la molécule et non pas d'établir les populations relatives de chaque conformation,comme c'est le cas dans la série pyrannique,car les barrières d'énergie entre les diverses conformations(3-4 Kcal/mole^{-1}) de la forme furan-

nique sont beaucoup plus faibles que celles qui régissent l'équilibre des cycles à 6 atomes.

Les constantes de couplage vicinales nous permettent de déterminer les angles moyens entre les divers protons grâce à la classique relation de *Karplus* {251}:

$$J = J_o \cos^2 \phi - 0{,}28 \text{ Hz}$$

où $J_o = 8{,}5$ Hz Pour $0^o \leqslant \phi \leqslant 90^o$

et $J_o = 9{,}5$ Hz Pour $90^o \leqslant \phi \leqslant 180^o$

Abraham et coll.{246} ,travaillant sur des dérivés d'O-isopropylidène-1,2-hexofurannoses de configuration *α-D-xylo*, observèrent qu'en pratique,puisque la relation de *Karplus* donne la dépendence angulaire de la constante de couplage,les divers systèmes réclament des paramètres différents.Se basant sur les travaux de *Lenz et Heeschen* {282 }dans la série pyrannique,ils ont choisi les J_o suivants :

$$J_o = 9{,}27 \text{ pour } 0 \leqslant \phi \leqslant 90^o$$

$$J_o = 10{,}36 \text{ pour } 90^o \leqslant \phi \leqslant 180^o$$

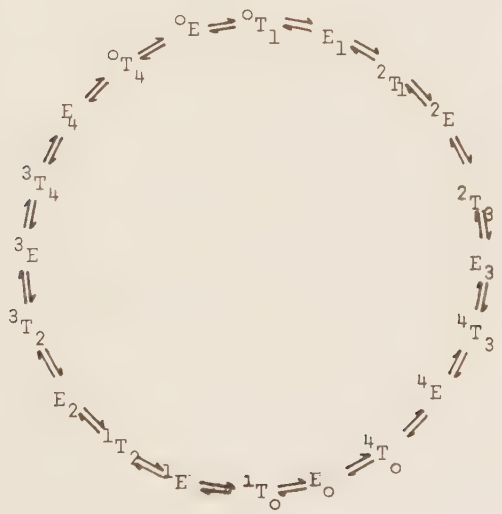
cela équivaut à multiplier par un facteur de 1,09 ceux qui ont été proposés par *Karplus* .Ces valeurs ne trouvent pas de justification théorique mais résultent d'une approche empirique.

Le problème principal dans l'application de ces équations est posé par $J_{1,2}$ car C-1 est relié à deux oxygènes ce qui n'est jamais le cas ni pour C-2,ni pour C-3,or,l'électronégativité des substituants attachés à un carbone peut influencer la relation entre J et l'angle dièdre.Dès lors,il semble nécessaire de corriger la valeur de $J_{1,2}$ si on désire avoir cette constante dans le même système que $J_{2,3}$ ou $J_{3,4}$.*Stevens et Fletcher* {253} sur des esters de pentofurannoses proposent d'ajouter une valeur de 1,5 Hz, commefacteur de correction,à la valeur de $J_{1,2}$.

Pour notre part,nous allons donner les valeurs angulaires calculées selon l'équation de *Karplus* pour $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ et celles obtenues soit selon *Karplus* {251},soit selon *Abraham* {246} ,soit selon *Stevens* {253} pour $J_{1,2}$.

Suivant les valeurs observées nous pouvons attribuer aux corps considérés une conformation privilégiée; le plus souvent,toutefois, cette conformation n'est pas pure et il existe un équilibre entre plusieures formes du cycle conformationnel schématisé ci-dessous d'après *Stoddart* {106} :

Fig. 22 *Cycle conformationnel des furannoses d'après Stoddart*{106}



II.6.2. Produits saturés du type I

Il nous a semblé intéressant de comparer quelques sucres de configuration *arabino,lyxo,xylo* et *ribo,* que nous avons synthétisés. Dans le tableau 7 nous avons noté les déplacements chimiques des protons.

Tableau 7 .*Déplacements chimiques des protons dans les composés saturés de type I.*

Composé No	Configuration	Subst.en C-3	τ H-C1	τ H-C2	τ H-C3	τ H-C4	τ H_3-C5	τ CMe_2
1	βD-arabino	OH	4,13	5,47	5,95	5,91	8,60	8,47 et 8,65
2	βD-arabino	OAc	4,10	5,41	5,07	5,79	8,54	8,43 et 8,67
42*	βD-arabino	$OCOCF_3$	4,03	5,31	4,88	5,71	8,43	8,41 et 8,64
73	βD-arabino	CH_3	4,16	5,60	7,80	6,20	8,58	8,38 et 8,61
10	βD-lyxo	OH	4,29	5,37	5,80	5,90	8,66	8,40 et 8,62
11	βD-lyxo	OAc	4,29	5,27	5,02	5,77	8,71	8,50 et 8,70
32	βD-Lyxo	NH_2	4,30	5,49	6,57	5,80	8,72	8,50 et 8,72
40*	βD-Lyxo	$NHCOCF_3$	4,25	5,32	5,48		8,72	8,39 et 8,64
72	βD-Lyxo	CH_3	4,21	5,45	7,64	5,69	8,70	8,43 et 8,68
3	αD-xylo	OH	4,07	5,44	5,98	5,65	8,70	8,51 et 8,69
4	αD-Xylo	OAc	4,06	5,43	4,83	5,53	8,76	8,49 et 8,69
76	αD-xylo	CH_3	4,21	5,64	7,84	5,56	8,80	8,48 et 8,69
12	αD-ribo	OH	4,02	5,46	6,52	6,18	8,68	8,45 et 8,65
13	αD-ribo	OAc	4,19	5,20	5,62	5,80	8,69	8,44 et 8,66
44	αD-ribo	NH_2	4,18	5,49	7,29	6,22	8,68	8,44 et 8,62
51*	αD-ribo	$NHCOCF_3$	4,12	5,37	5,80-6,20		8,67	8,43 et 8,63
75	αD-ribo	CH_3	4,33	5,47	8,44	6,18	8,78	8,41 et 8,68

* voir III.1.2.

Les constantes de couplage mesurées sur les spectres de RMN et les valeurs des angles sont portées dans le tableau 8 dont l'examen fait ressortir une assez bonne homogénéité des paramètres des divers composés de même configuration et des différences significatives lorqu'on passe d'une configuration à l'autre.

Voir tableau No 8 page suivante.

Comme il avait été antérieurement noté { 75,85 } la détermination des constantes de couplage relatives à H-C2 est suffisante pour établir la configuration des composés de cette série. Bien que l'analyse conformationnelle en série furannique consiste à déterminer la forme globale moyenne de la molécule plutôt que la population relative de différents conformères bien distincts, on peut utiliser les valeurs des constantes de couplage $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ pour déterminer la conformation moyenne privilégiée.

Hall et coll. {250} étudièrent les désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-D-hexoses. Les conformations préférentielles de tous les di-O-isopropylidène-1,2:5,6-D-hexoses furent obtenues par comparaison des couplages rencontrés dans les sucres désoxy-3- avec ceux de leurs parents hydroxylés en C-3. L'introduction d'un groupement -OH (ou même -OAc) en C-3 ne modifierait pas la conformation privilégiée des furannoses.

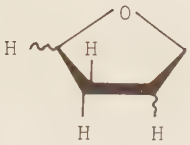
L'étude des dérivés désoxy-3 a été faite {250,254} en utilisant la méthode DAERM ("Dihedral Angle Estimation by the Ratio Method"). Cette méthode est basée sur le fait que certains paramètres tels que la taille du cycle et l'électronégativité des substituants n'affectent pas le terme $\cos^2 \phi$ de l'équation de *Karplus* mais ont une influence importante sur la valeur des constantes de *Karplus* (J_o). Elle permet de trouver la valeur des angles existants entre chaque proton d'un méthylène et un proton porté par le carbone voisin.

Tableau 8 .*Constantes de couplage(Hz) et angles correspondants(degré)dans les composés saturés de type I.*

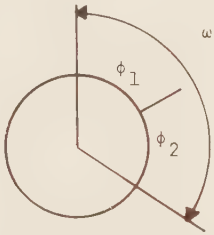
Composé No	Config.	Subst.en C-3	Ctes (Hz) $J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	Angles (degré) $H_1 - H_2$ (Karplus)	(Abraham)	(Stevens)	$H_2 - H_3$	$H_3 - H_4$
1	βD-arabino	OH	3,9	0,6	2,6	6,5	46	48	35	107	123
2	βD-arabino	OAc	3,8	0,6	1,7	6,8	46	48	36	107	117
42*	βD-arabino	$OCOCF_3$	3,8	0,6	1,7	6,9	46	48	36	107	117
73	βD-arabino	CH_3	3,8	2,0	4,8	6,2	46	48	36	119	137
10	βD-lyxo	OH	4,2	6,0	6,0	6,8	43	46	33	31	31
11	βD-lyxo	OAc	4,0	5,5	5,9	6,2	45	47	34	34	32
32	βD-lyxo	NH_2	3,9	5,6	7,1	6,5	46	48	35	34	21
40*	βD-lyxo	$NHCOCF_3$	4,2	6,0	-	6,4	43	46	33	31	-
72	βD-lyxo	CH_3	4,0	5,2	7,0	7,0	45	47	34	37	22
3	αD-xylo	OH	3,8	0	2,5	6,3	46	48	36	85-95	55
4	αD-xylo	OAc	3,8	0	3,0	6,3	46	48	36	85-95	52
76	αD-xylo	CH_3	3,8	0	4,2	6,6	46	48	36	85-95	43
12	αD-ribo	OH	4,2	4,8	8,6	6,0	43	46	33	51	165
13	αD-ribo	OAc	4,0	4,0	9,0	5,6	45	47	34	45	170
44	αD-ribo	NH_2	4,0	4,8	9,0	6,0	45	47	34	51	170
51*	αD-ribo	$NHCOCF_3$	4,2	4,6	-	6,2	43	46	33	49	-
75	αD-ribo	CH_3	3,8	4,7	10,0	6,1	46	48	36	50	180

* voir III.1.2.

Si on considère le cycle furannique :



ω est l'angle de projection des protons méthyléniques le long de C_2-C_3 ou C_4-C_3.



Dans un système tétrahédrique parfait, ω vaut 120°.Sachant que l'angle formé par les hydrogènes sur un méthylène d'un cycle furannique est plus grand que l'angle tétrahédrique,on choisit une valeur de 124° pour ω dans les calculs DAERM.On pose comme postulats que :

1) si ϕ_1 et ϕ_2 sont plus petits que 90°, J_{01} et J_{02} sont égaux

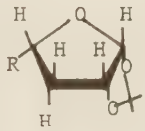
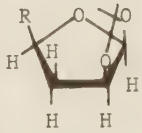
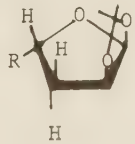
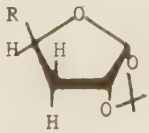
2) si ϕ_1 est plus grand que 90° , $\frac{J_{01}}{J_{02}}$ vaut 0,9.

Grâce à ces renseignements on peut calculer les valeurs des angles ϕ_1 et ϕ_2 en fonction des constantes de couplage mesurées.

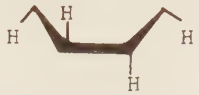
Nous allons voir maintenant les rapports entre les désoxy-3-di-O-isopropylidène-D-hexofurannoses,les di-O-isopropylidène-1,2:5,6-D-hexofurannoses et nos désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-D-pentofurannoses.

Voir tableau 9 page suivante .

Tableau 9 .*Rapports entre les configurations des hexofurannoses (série D),des désoxy-3-hexofurannoses(série D) et des pentofurannoses.*

Dérivés désoxy-3	Configuration des hexofurannoses		Configuration des pentofurannoses
 α *D-xylo*	α D -gulose	———	β L- lyxose
	α D -galactose	———	β L- arabinose
 β *D-arabino*	β D- altrose	———	β D- arabinose
	β D- mannose	———	β D- lyxose
 β *D-lyxo*	β D- idose	———	α L- xylose
	β D- talose	———	α L -ribose
 α *D-ribo*	α D- allose	———	α D- ribose
	α D-glucose	———	α D- xylose

Produits de configuration β D-*arabino*



Il existe,dans la littérature,quelques exemples de ce type de composés.

Tableau 10 .*Composés de configuration* β *D*-arabino .

Composés	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Références
1	3,9	0,6	2,6	-
2	3,8	0,6	1,7	-
42	3,8	0,6	1,7	voir III.1.2.
73	3,8	2,0	4,8	-
Désoxy-3-di-0-IP-1,2:5,6-β-D-arabino hexose	3,76	0,82	2,63	{250}
di-0-IP-1,2:5,6-β-D-altrose	3,9	0,6	1,94	{250}
0-acétyl-3-di-0-IP-1,2:5,6-β-D-altrose	3,78	0,7	1,16	{250}

Comme on le voit,si on excepte 73,tous les composés ci-dessus présentent des constantes de couplage comparables : $J_{1,2}$ est toujours de 3,8 ± 0,1 Hz,la constante $J_{2,3}$ vaut environ 0,6-0,8 Hz et la constante $J_{3,4}$ est plus faible que $J_{1,2}$.

Etudiant particulièrement le dérivé désoxy-3 par la méthode DAERM, *Hall et coll.* {250} choisirent comme conformations privilégiées $^{o}E \rightleftarrows {}^{o}T_1 \rightleftarrows E_1 \rightleftarrows {}^{2}T_1 \rightleftarrows {}^{2}E$. Le degré de distorsion de la molécule est faible et il semble que l'angle entre H_1 et H_2 ne doit pas dépasser 10-12°.

Nous pouvons observer que la nature du substituant en C-3 modifie les valeurs de $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$. Les facteurs qui déterminent ces modifications sont d'ordre stérique ou électronique.

Un groupement volumineux comme un méthyle peut amener des interactions stériques et provoquer un réarrangement conformationnel pour y remédier.

D'autre part, il a été montré {246,255-258} qu'un groupement électronégatif exerce une influence importante sur la constante vicinale entre deux protons et que cette influence, qui se traduit par une diminution de la valeur de la constante, est maximale lorsque le groupement est en relation antiparallèle avec l'un des protons du système observé {259-260}. *J. Tronchet* {60}, étudiant les tétroses de configuration *thréo* et *érythro*, observa que cet effet est surtout sensible dans la série *thréo*.

Dans les composés de configuration *arabino* le substituant placé en C-3 ne peut être en disposition antiparallèle ni avec H-C2 ni avec H-C4. D'autre part, les composés portant un hydroxyle, un O-acétyle ou un trifluoroacétamide en C-3 ont des constantes $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ très proches de celles du dérivé désoxy-3 alors que celui qui porte un méthyle en C-3 a des constantes différentes. Cela indique clairement que dans ce cas les facteurs électroniques ont un rôle négligeable et que c'est le volume important du méthyle qui détermine les modifications de la valeur des constantes et donc de la conformation.

La similitude des valeurs des constantes de couplage entre le dérivé désoxy-3, les corps de configuration β D-*altro* et nos composés 1,2 et 42 indiquent que tous ces produits adoptent les mêmes conformations $E_1 \rightleftarrows {}^{2}T_1 \rightleftarrows {}^{2}E$.

En ce qui concerne le composé 73, porteur d'un méthyle en C-3, l'augmentation des constantes $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ nous fait penser que la distorsion de la molécule est plus importante et que C-3 peut sortir du plan; les conformations privilégiées seraient $^{2}T_{1} \rightleftarrows {}^{2}E \rightleftarrows {}^{3}T_{2} \rightleftarrows {}^{3}E$.

D'autres auteurs travaillèrent sur les dérivés di-O-isopropylidène-1,2:5,6-α-D-galactofurannoses(cf β-L-*arabino*) {76,248} et observèrent les valeurs $J_{1,2}$ =3,8± 0,1 Hz, $J_{2,3}$=1,2 ± 0,2 Hz, $J_{3,4}$= 4,2 ±0,1 Hz.

Hall et coll.{250} proposent pour ces composés les mêmes conformations que pour les composés β-*D-altro* et *J.M.Bourgeois* {76} une conformation privilégiée ^{1}E.

Produits de configuration β D-*lyxo*

Nous pouvons résumer par un tableau les constantes de couplage des exemples de composés de ce type synthétisés par nous-mêmes ou trouvés dans la littérature.

Voir tableau 11 page suivante.

Tableau 11 . *Composés de configuration β D-*lyxo.

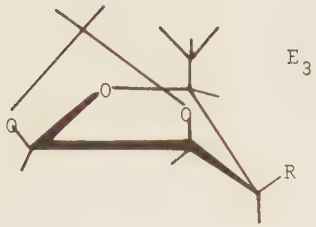
Composés	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Référence
10	4,2	6,0	6,0	-
11	4,0	5,5	5,9	-
32	3,9	5,6	7,1	-
40	4,2	6,0	-	III.1.2.
72	4,0	5,2	7,0	-
Désoxy-3-di-O-IP-1,2:5,6 β-D-arabinohexose	3,76	6,24	8,45	{250}
Di-O-IP-1,2:5,6-β-D-mannose	4,17	5,83	5,52	{250}
O-acétyl-3-di-O-IP-1,2:5,6-β-D-mannose	4,02	5,75	5,92	{250}

Dans les dérivés de configuration D-*lyxo* certaines conformations sont défavorables,voire impossibles,en raison du fait que tous les substituants sont sur la même face et que des interactions stériques diverses peuvent se manifester.

Hall et coll.{250} pensent que les conformations privilégiées sont $^{O}E \rightleftarrows {}^{O}T_1 \rightleftarrows E_1 \rightleftarrows {}^{2}T_1 \rightleftarrows {}^{2}E$.

Bien que nos composés présentent des constantes voisines,nous pensons que les conformations qui rendent le mieux compte de ces valeurs sont $^{2}E \rightleftarrows {}^{2}T_3 \rightleftarrows E_3$.

La participation de E_3 est marquée par l'apparition,pour certains composés de cette série,d'une constante de couplage $^{4}J_{2,4}$ qui doit être attribuée à une disposition en W de H-C2-C3-C4-H.

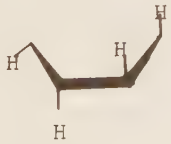


Nous pouvons remarquer qu'avec les composés de configuration *lyxo* on n'observe pas de différences importantes dans les valeurs des constantes de couplage suivant la nature du substituant en C-3. Les modifications observées sont vraisemblablement dues à des facteurs stériques.

Le composé 72 (méthylé en C-3) présente une constante $J_{2,3}$ plus faible et $J_{3,4}$ plus élevée, dès lors, on s'approche plus des valeurs théoriquement favorables aux conformations proposées par *Hall* {250} .

J.M.Bourgeois {76} travailla sur des produits de configuration *gulo* (cf β L-*lyxo*) et préfèra attribuer à ses composés une conformation favorable ^1E ($J_{1,2}$=4,0 Hz, $J_{2,3}$=5,0 Hz, $J_{3,4}$=7,9 Hz).

Produits de configuration α D-*xylo*

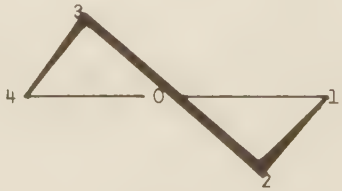


On trouve dans la littérature un grand nombre de composés de configuration α D-*gluco* . Voir tableau 12 page suivante .

Tableau 12 .*Composés de configuration* α *D*-xylo

Composés	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Référence
3	3,8	0	2,5	-
4	3,8	0	3,0	-
76	3,8	0	4,2	-
Désoxy-3-di-O-IP-1,2:5,6-α-D-ribohexose	3,68	0,41	3,94	{250}
Di-O-IP-1,2:5,6-α-D-glucose	3,61	0,48	3,07	{250}
O-acétyl-3-di-O-IP-1,2:5,6-α-D-glucose	3,70	∿0,5	∿2,0	{250}
Dérivés de l'O-IP-1,2-α-D-glucose	3,5-3,6	0-0,5	2,8-3,0	{246}
Di-O-acétyl-5,6-O-IP-1,2-α-D-glucose	3,6	0	-	{76}

Abraham et coll.{246} ont attribué la conformation $^3T_2$ aux dérivés *gluco* mono-isopropylidénés en 1,2 sur la base des observations suivantes : la constante $J_{1,2}$ est toujours de 3,65± 0,2 Hz,la constante $J_{2,3}$ est inférieure à 0,5 Hz et la constante $J_{3,4}$ est généralement du même ordre de grandeur que $J_{1,2}$.Cette dernière information indiquerait une déformation symétrique hors du plan et comme $J_{2,3}$est très petit déterminerait une conformation qui ne peut être obtenue qu'avec C2 et C3 déplacés hors du plan dans la direction indiquée ci-dessous (conformation $^3T_2$).



Dans cette conformation l'angle entre les hydrogènes 2 et 3 avoisine 90°,ce qui entraîne l'annulation de la constante $J_{2,3}$.D'autre part,le groupement fixé en C-4 est équatorial.

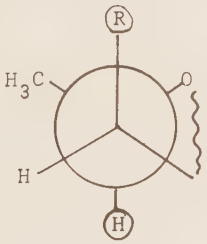
J.M.Bourgeois {76} ainsi que *Rossi et coll.* {247} attribuèrent également cette conformation à leurs produits de type α-D-*gluco*.

Cette détermination présente l'inconvénient de ne pas tenir compte du fait que $J_{1,2}$ présente une valeur beaucoup trop faible,phénomène dû au fait que C-1 est relié à deux oxygènes.Il faut noter toutefois que O-C3 antiparallèle à H-C4 doit également réduire $J_{3,4}$.

Hall et coll.{250} basent leur attribution sur l'observation que les constantes obtenues pour les dérivés de configuration α D-*gluco* sont comparables à celles obtenues avec le dérivé désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-β-D-*arabino*hexose ; ce dernier composé a été analysé soigneusement par la méthode DAERM et les conformations qui lui conviennent le mieux sont $^{3}T_{4} \rightleftarrows E_{4} \rightleftarrows {}^{O}T_{4}$.

En fait,si nous considérons le tableau nous voyons que les composés de configuration *gluco* mentionnés ainsi que les corps 3 et 4 ont une constante $J_{3,4}$ plus faible que celle dudérivé désoxy-3.Cela n'est vraisemblablement pas dûà un changement de conformation mais au fait que le groupement en C-3 est en disposition antiparallèle à H-C4 et que,par conséquent,l'électronégativité de ce substituant va considérablement influencer la valeur de $J_{3,4}$.

C_3-C_4



Si nous comparons les valeurs de $J_{3,4}$ pour les composés 3(R=OH), 4 (R=OAc) et 76 (R=CH_3) nous nous apercevons qu'un groupement hydroxyle abaisse la constante de 1,7 Hz et qu'un groupement O-acétyle l'abaisse de 1,2 Hz. *J. Tronchet* {60} mentionna des différences de 2,8 Hz avec un hydroxyle et de 2,3 Hz avec un O-acétyle.

Nous pouvons donc conclure que nos composés adoptent les conformations $^3T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^0T_4$.

Produits de configuration α D-*ribo*

Nous rassemblons dans le tableau 13 les paramètres de quelques produits de ce type .

Tableau 13. *Composés de configuration αD*-ribo

Composés	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Référence
12	4,2	4,8	8,6	-
13	4,0	4,0	9,0	-
44	4,0	4,8	9,0	-
51	4,2	4,6	-	III.1.2.
75	3,8	4,7	10,0	-
Désoxy-3-di-O-IP-1,2:5,6 α-D-ribohexose	3,68	4,79	9,98	{250}
Di-O-IP-1,2:5,6-α-D-allose	3,73	5,01	8,66	{250}
O-acétyl-3-di-O-IP-1,2:5,6 α-D-allose	3,7	-	-	{250}
Dérivés de l'O-IP-1,2-α-D-allose	3,8	5,0	7,6	{248}
Dérivés de l'O-IP-1,2-α-D-allose	3,7	4,5	-	{76}
Dérivés du di-O-IP-1,2:5,6 α-D-allose	3,8-3,9	4,2-5,0	7,6-9,9	{76}

Par rapport à leurs épimères en C-3,les dérivés de configuration *ribo* ont une constante $J_{1,2}$ variant entre 3,7 et 4,2 Hz,une constante $J_{2,3}$ comprise entre 4,0 et 5,0 Hz et une constante $J_{3,4}$ beaucoup plus élevée (7,6-10,0 Hz).Ces variations sont dûes aux changements des angles dièdres H-C2-C3-H et H-C3-C4-H.

Alors que *J.M.Heap et coll.*{248} et *J.M.Bourgeois* {76} travaillant sur des dérivés O-isopropylidènés-1,2 et di-O-isopropylidènés-1,2:5,6-α-D-allofuranose ,leur attribuèrent la conformation $^3T_2$, *Hall et coll.*{250} ,se basant sur l'analogie des constantes de leurs composé avec l'analogue désoxy-3 choisissent les conformations $^3T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^oT_4$.

Pour notre part,nous constatons que la constante $J_{3,4}$ est en général (12,13,44) plus faible que celle du dérivé désoxy-3,alors que $J_{2,3}$,si on excepte le composé 13,reste très constant; comme le substituant en C-3 n'est pas en disposition antiparallèle avec H-C4 l'influence de l'électronégativité de ce substituant sur $J_{3,4}$ est faible. Toutefois,comme le composé 75,porteur d'un méthyle en C-3,présente des valeurs très proches du dérivé désoxy-3 malgré le volume de ce substituant,nous pouvons penser que les différences sont tout de même dues à des facteurs électroniques et que les conformations répondant le mieux aux constantes observées sont $^3T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^oT_4$.

Il ressort de l'étude de ces quelques composés que l'influence de la position des substituants en C-3 et celle de l'isopropylidène en 1,2 déterminent des conformations privilégiées pour la série.

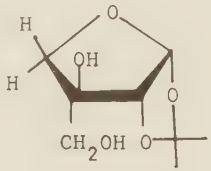
En général,la configuration en C-3 ne joue pas un rôle important pour la conformation.La nature du substituant n'exerce un effet sur la conformation que dans certains cas où ce substituant est volumineux et où certaines interactions stériques peuvent intervenir. L'électronégativité du substituant joue pour sa part un rôle sur les valeurs observées des constantes,en particulier lorsque le substituant se trouve en disposition antiparallèle avec l'un des protons du système observé.

II.6.3. Produits saturés de type II.

L'attribution d'une configuration dans ce type de composés est rendue difficile par le fait que les seules constantes de couplage observables sont $J_{1,2}$,$J_{4,5}$ et dans certains cas $J_{2,4}$.

Nos sucres ramifiés de type A ont été préparés par réaction de *Wittig* ,suivie de dihydroxylation et,éventuellement ,réduction: la ramification monocarbonée ainsi formée va se trouver sur la face la plus encombrée de la molécule.

J.Tronchet {60} prépara un composé de ce type ,l'hydroxyméthyl-3'-O-isopropylidène-1,2-β-L-*thréo*-furannose:



Les constantes de couplage observées sont $J_{1,2}$=3,9 Hz, $J_{4a,4b}$= 10,0 Hz, $J_{2,4exo}$=0,8-1,0 Hz.Se basant sur les renseignements tirés de l'étude de la conformation de la partie glucidique de l'adénosine et du nucléoside formé à partir de ce sucre ramifié,*J.Tronchet* {60} propose la conformation ^{3}E.Cette dernière permet d'expliquer la présence de la constante $J_{2,4}$ et est favorable par le fait que le gros groupement en C-3 est ainsi placé en position équatoriale.

Composés de configuration β-D-*arabino*

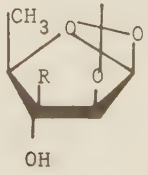


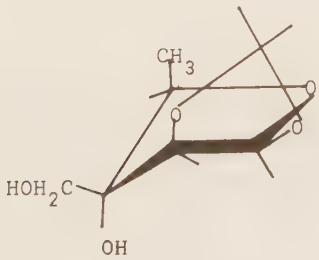
Tableau 14. *Sucres ramifiés de type A et de configuration* β-D-arabino *synthétisés.*

Composé No	R	$J_{1,2}$	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
11	-CHO	3,7	-	7,1
12	$-CHNOCH_3$	3,8	-	7,1
13	$-CH_2OH$	3,7	0,8	6,9

La présence d'un couplage à longue distance entre les protons H-C2 et H-C4 ($^4J_{2,4}$) est dûe à une disposition en W du système H-C2-C3-C4-H, ce qui implique une relation *cis* de H-C2 et H-C4 et une conformation privilégiée dans laquelle C-3 serait en dessous du plan moyen du cycle. Etant donné l'énergie conformationnelle élevée du groupement hydroxyméthyle, il est probable qu'il occupe une position équatoriale dans la conformation privilégiée.

Ce couplage est également rencontré {183} dans son homologue inférieur, l'hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-β-L-thréofurannose, et non dans l'épimère en C-3 de ce dernier {60} .

Il nous semble que c'est la conformation E_3 qui rend le mieux compte des observations faites ci-dessus:



Composés de configuration α-D-*xylo*

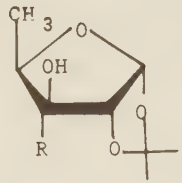
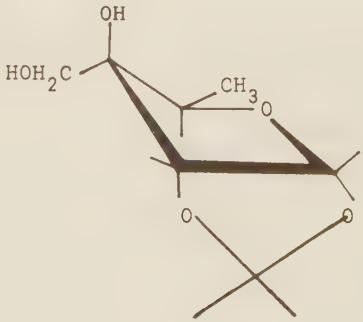


Tableau 15.*Sucres ramifiés de type A et de configuration α-D-*xylo *synthétisés.*

Composé No	R	$J_{1,2}$	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
15	-CHO	3,8	-	6,5
16	$-CHNOCH_3$	3,6	-	6,4
17	$-CH_2OH$	4,0	-	6,1

Les valeurs observées donnent très peu de renseignements sur la conformation adoptée par ces composés.*J.Tronchet*{60},proposa la conformation ^3E pour l'homologue inférieur et il est possible que nos composés adoptent cette même conformation puisqu'elle permet aux deux groupements volumineux (méthyle et hydroxyméthyle) d'adopter une position équatoriale.

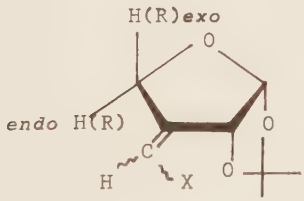


II.6.4. Produits insaturés de type III.

La présence,dans le cycle d'un sucre ,de carbones hybridés sp^2 diminue le nombre de couplages vicinaux et par là même réduit considérablement la somme des informations disponibles pour l'analyse conformationnelle.Un seul couplage vicinal H-C1-H-C2 subsiste.

Nous avons préparé un nombre assez important de dérivés de furannosul-3-oses (oximes,dichlorophénylhydrazones,dérivés C-méthylèniques...) et l'analyse conformationnelle de ces dérivés est indispensable à la compréhension de certaines de leurs propriétés.

Nous avons choisi comme composés modèles, pour l'étude conformationnelle,les sucres insaturés ramifiés préparés par des réactions de *Wittig* ,porteurs d'un hydrogène en C3' et répondant à la formule générale suivante :



R = CH_3 1)

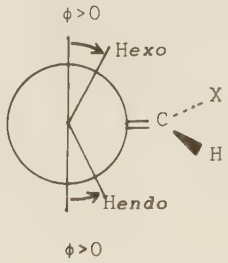
Grâce aux constantes de couplage allylique de l'hydrogène en C3' l'analyse conformationnelle est possible.

II.6.4.1. Constantes de couplage allylique $J_{2,3'}$ et $J_{3',4}$

La stéréodépendance des constantes de couplage allylique a été établie par *Garbisch*{261} et *Newsoroff et Sternhell*{262}.Ces derniers auteurs ont proposé une relation graphique entre la constante de couplage allylique et l'angle que font la liaison H-C allylique et la droite passant par le carbone allylique et perpendiculaire au plan de la double liaison.Comme le caractère cyclique de

1)Nous rappelons que nous appelons *cis* les composés dans lesquels H-C3' est en disposition *cis* relativement à C-2.

nos composés maintient les valeurs de ces angles dans certaines limites nous avons défini l'angle ϕ d'une façon un peu différente, ce qui simplifie l'écriture et n'a pas d'incidence sur les résultats.



Nous avons porté dans un tableau (voir tableau 16 page suivante) pour chacun des composés synthétisés les valeurs des constantes de couplage $^4J_{2,3'}$ et $^4J_{3',4}$,les valeurs estimées des angles ϕ correspondants lues sur le diagramme de *Newsoroff et Sternhell*,ainsi que la position probable de ces corps dans le cycle conformationnel.

L'attribution des conformations a été faite par comparaison entre les angles calculés d'après le diagramme de *Newsoroff et Sternhell* et les angles mesurés sur les modèles moléculaires pour chacune des vingt conformations possibles.

Ces angles sont répertoriés{98}dans un tableau .

Voir tableau No 17.

Tableau 16. *Détermination des conformations les plus probables des sucres insaturés ramifiés à l'aide des constantes de couplage allyliques (en Hz)*

Composé No	Config. H-C3'	Config. H-C4	X	$J_{2,3'}$	$\phi 2,3'$	$J_{3',4}$	ϕ 3',4	Position favorable dans le cycle conf.	Fréquence MHz
69	trans	endo	SCH_3	1,3	44	2,0	36	^1E	100
55	trans	endo	CN	1,3	44	2,3	31	^1E	100
71	trans	endo	SO_2CH_3	1,5	42	2,0	36	^1E	60
68	cis	endo	SCH_3	1,2	46	2,3	33	^1E	100
54	cis	endo	CN	1,6	42	2,5	30	^1E	100
70	cis	endo	SO_2CH_3	1,8	36	1,8	39	^1T_o	60
65	trans	exo	SCH_3	1,4	44	1,5	43	$^1T_2$	100
53	trans	exo	CN	1,7	40	2,1	34	^1E	100
64	cis	exo	SCH_3	0,5	60	2,0	37	$^1T_2$	60
52	cis	exo	CN	1,1	48	2,3	34	^1E	100
67	cis	exo	SO_2CH_3	<0,5	> 70	1,8	39	$^1T_2$	60

Tableau 17. *Angles en degrés mesurés sur des modèles de* Dreiding *des différentes conformations d'un cycle furannosique hybridé* sp^2 *en C-3*

Conformation	$\phi 2,3'$	$\phi 3',4_{exo}$	$\phi 3',4_{endo}$	$\phi 1,2$	Conformation	$\phi 2,3'$	$\phi 3',4_{exo}$	$\phi 3',4_{endo}$	$\phi 1,2$
E_1	5	30	35	40	${}^1E$	45	30	35	35
${}^2T_1$	0	20	45	40	${}^1T_2$	55	40	25	35
${}^2E$	-10	10	55	35	E_2	55	55	10	35
${}^2T_3$	-15	5	60	28	${}^3T_2$	60	60	5	30
E_3	-5	0	65	20	${}^3E$	55	65	0	25
${}^4T_3$	0	0	65	10	${}^3T_4$	55	70	-5	10
${}^4E$	0	0	65	0	E_4	50	70	-5	0
${}^4T_o$	25	5	60	10	${}^oT_4$	40	65	0	10
E_o	40	10	55	25	${}^oE$	25	55	10	20
${}^1T_o$	40	20	45	30	${}^oT_1$	15	45	20	30

Il est de première importance de déterminer si les relations de *Newsoroff et Sternhell* sont valables dans notre cas puisque c'est sur leur base que se fait toute notre étude. Pour cette vérification, nous disposons de produits modèles préparés par *J. Tronchet* {74 et 147} qui portent deux hydrogènes en C4. L'angle H_{endo}-C4-H_{exo} est de $\approx 111^o$ puisque C4 est inclus dans un cycle à 5 atomes.

Dans ces conditions, la somme $\phi_{3',4endo} + \phi_{3',4exo}$ doit être de $180^o - 111^o = 69^o$. La vérification de cette relation a été faite sur les produits porteurs de substituants X=SCH_3, CN et SO_2CH_3.

Les sommes des angles, estimés sur le diagramme de *Newsoroff et Sternhell* sont voisines de 70° pour cinq des six composés {98}. Le dernier présente une constante $J_{3',4exo}$ de 3,3 Hz qui ne figure pas sur le diagramme des constantes allyliques. Cette forte valeur semble produite par la présence d'un groupement cyano sur C3'. Nous voyons

par cet exemple que la valeur des angles ϕdéterminés par cette technique étant légèrement affectée par l'électronégativité des substituants de G3',la précision en est diminuée mais reste suffisante pour l'analyse conformationnelle.

L'examen du tableau montre que les conformations proposées se trouvent rassemblées dans une zone restreinte du cycle conformationnel,à savoir entre les conformations ^1T_o et $^1T_2$.On peut noter que les composés *trans-endo* existent presque tous exclusivement dans la conformation ^1E alors que les dérivés *cis-endo* se répartissent entre les conformations ^1E et ^1T_o ,cette dernière conformation étant adoptée par les composés dont X est très volumineux. Dans le cas des composés *exo* la conformation ^1T_o n'est pas représentée et la majorité de ces sucres insaturés adoptent l'une des conformations ^1E ou $^1T_2$.

II.6.4.2. Constantes de couplage vicinal $J_{1,2}$ et déplacements chimiques

Les constantes de couplage $J_{1,2}$ de ces composés sont toutes voisines de 4Hz ce qui est en accord avec des conformations dans la zone ^1T_o ($\phi_{1,2}=30^o$) - E_2($\phi_{1,2}=35^o$) du cycle conformationnel.Elles sont d'autant plus élevées que la participation de ^1T_o à l'équilibre conformationnel est plus importante (cf produit 70, $J_{1,2}$=4,3Hz)

voir tableau 18. page suivante .

Tableau 18. *Autres paramètres des spectres de RMN (en Hz)*

Composé	Conf. H-C3'	Conf. H-C4	X	$J_{1,2}$	$J_{4,5}$	τ H-C2	τ H-C4	τ H-C3'	τ H-C5	τ CMe_2	$J_{2,4}$
69	trans	endo	SCH_3	4,3	6,0	4,89	5,26	4,0	8,68	8,52 8,63	1,2
55	trans	endo	CN	4,1	6,3	4,86	5,16	4,71	8,67	8,53 8,64	1,1
71	trans	endo	SO_2CH_3	4,3	6,1	4,12	5,02	3,63	8,60	8,49 8,58	1,0
68	cis	endo	SCH_3	4,3	6,0	5,06	5,10	3,74	8,61	8,54 8,63	1,4
54	cis	endo	CN	4,2	6,6	5,03	4,91	4,38	8,45	8,56 8,63	1,7
70	cis	endo	SO_2CH_3	4,2	6,9	4,80	4,32	3,42	8,55	8,56 8,58	1,8
65	trans	exo	SCH_3	4,0	6,3	4,93	5,36	3,95	8,55	8,46 8,61	0
53	trans	exo	CN	4,1	6,7	4,86	5,34	4,64	8,53	8,51 8,63	0
64	cis	exo	SCH_3	3,7	6,4	5,16	5,26	3,70	8,54	8,44 8,68	0
52	cis	exo	CN	3,9	6,8	5,09	5,04	4,38	8,34	8,46 8,64	0
67	cis	exo	SO_2CH_3	4,0	6,6	5,05	4,46	3,47	8,31	8,40 8,64	0

Comme nous l'avons vu sous II.3. et II.4.,les groupements X sont susceptibles de déblinder celui des protons allyliques avec lequel ils se trouvent en disposition relative *cisoide*,et ceci d'autant plus que le proton considéré est plus proche du plan de la double liaison,si l'on admet que du fait de la libre rotation autour de la liaison C3'-X(SCH_3,SO_2CH_3) ou du fait de la symétrie cylindrique de X (CN) l'anisotropie magnétique de ces substituants est symétrique par rapport à ce plan.On peut estimer{198}à environ 1,50 ppm. le déblindage par SO_2CH_3 d'un proton *cis*-1,3 coplanaire et à 0,50 ppm. le même type de déblindage provoqué par CN.La comparaison des déplacements chimiques des protons H-C4 et H-C5 dans les isomères *cis* permet de déterminer lequel de ces deux protons est le plus proche du plan de la double liaison et de confirmer ou d'infirmer ainsi l'attribution d'une conformation à la molécule.

Nous portons dans le tableau 19 (voir page suivante) un certain nombre de valeurs de τH-C2, τH-C4 et τH-C5 exprimées sous forme de différences ce qui les rend plus facilement comparables.

Le composé *cis-endo* 54 est le seul pour lequel les protons H-C4 et H-C5 sont affectés de la même façon par la présence d'un groupement X.Dans tous les autres cas,le proton H-C4 est l'objet d'un déblindage plus intense que H_3-C5,phénomène qui est particulièrement prononcé pour la sulfone 70.

L'examen attentif des valeurs de τ montre que,pour les composés de configuration *cis*,l'augmentation de la taille de X amène un réajustement conformationnel tel que le groupement méthyle s'écarte de plus en plus du plan de la double liaison et que ce phénomène est plus sensible pour les composés *exo* que pour leurs épimères *endo*.Les valeurs des déplacements chimiques de H-C4 et H-C5 pour la série *cis* confirment donc les attributions de conformations faites sur la base de la valeur des constantes de couplage allyliques.

Tableau 19. *Utilisation de valeurs de déplacements chimiques pour la confirmation des attributions de conformations*

Composés No	Conf. H-C4	X	τH-C2cis -τH-C2trans	τH-C4trans -τH-C4cis	τH-C5trans -τH-C5cis	τH-C5cis -τH-C4cis	τH-C5trans -τH-C4trans	τH-C5cis $-\tau_m CMe_2$*	τH-C5trans $-\tau_m CMe_2$*	Conformation
55 et 54	endo	CN	0,17	0,25	0,22	3,54	3,51	-0,14	0,09	cis: $^1E_1$ trans: ^1E
53 et 52	exo	CN	0,23	0,30	0,19	3,30	3,19	-0,21	-0,04	cis: $^1E_1$ trans: ^1E
69 et 68	endo	SCH_3	0,17	0,16	0,07	3,51	3,42	0,03	0,11	cis: $^1E_1$ trans: ^1E
65 et 64	exo	SCH_3	0,23	0,10	0,01	3,28	3,19	-0,02	0,03	cis: $^1T_2$ trans: $^1T_2$
71 et 70	endo	SO_2CH_3	0,68	0,70	0,05	4,23	3,58	-0,01	0,07	cis: ^1T_o trans: ^1E
67	exo	SO_2CH_3	-	-	-	3,85	-	-0,21	-	cis: $^1T_2$

* Moyenne des déplacements chimiques des deux méthyles.

Ainsi,en présence d'un groupement X peu encombrant(CN),la conformation des composés (55,54,53,52) est voisine de ^1E et passe à ^1T_o dans la série *endo* et à $^1T_2$ dans la série *exo* lorsque la taille de X croît.Que ce phénomène se produise non seulement dans la série *cis* mais également ,quoiqu'à un moindre degré,dans la série *trans* est peut-être explicable par une interaction dans cette dernière série entre X et H-C2.

Ce phénomène est général,plus accentué lorsque R est plus volumineux qu'un méthyle (R=O-isopropylidène-1,2-D-glycolyle),moins net lorsque R est un hydrogène {98}.

II.6.4.3. Constantes de couplage $^4J_{2,4}$

Ce couplage existe dans tous les composés dont la configuration de H-C4 est *endo*(configuration *érythro*) et dans aucun de leurs épimères en C4(H-C4 *exo*,configuration *thréo*).La détermination de ce paramètre du spectre constitue donc une technique utile pour la détermination de la configuration des molécules de cette série.Ce phénomène est d'autant plus intéressant qu'il est également rencontré {263}dans les composés dans lesquels l'atome juxtacyclique, qui ne porte pas d'hydrogène,peut être un carbone ($Y=CCl_2$,$J_{2,4}$=1,5 Hz {76}, $Y=CBr_2$ {249}),un oxygène(Y =O) ou un azote (Y=N-OR,Y =N-NH-Ar).

Dans le tableau 20(voir page suivante) nous donnons les valeurs de $^4J_{2,4}$ observées en fonction du substituant en C-3.

Peu de données concernant ce type de couplage figurent dans le littérature(cf *Barfield et coll.*{264}).On peut supposer à priori que ce couplage s'établit par l'intermédiaire des électrons σ,$^4J^{\sigma}$, ou des électrons π,$^4J^{\pi}$.

La théorie {265}prévoit que $^4J^{\pi}$ serait négatif et donné par la formule :

$$^4J^{\pi} = -4,72 \sin^2\phi \sin^2\phi'$$

dans laquelle ϕ et ϕ'sont les angles dièdres que font respectivement H-C2 et H-C4 avec le plan défini par les trois carbones qui les séparent.

Tableau 20. *Valeurs de* $^4J_{2,4}$ *pour divers produits de type II.* *(H-C_4 endo)*

Composé No	Y	Config.en 3'	$^4J_{2,4}$(Hz)
7	=O	-	1,2
9	= N-NH	trans	2,0
20	= N-OH	cis	1,0
	= N-OH	trans	1,3
21	= N-OAc	cis	1,0
	= N-OAc	trans	1,0
54	=CHCN	cis	1,7
55	= CHCN	trans	1,1
68	= $CHSCH_3$	cis	1,4
69	= $CHSCH_3$	trans	1,2
70	= $CHSO_2CH_3$	cis	1,8
71	= $CHSO_2CH_3$	trans	1,0

Quant à $^4J^{\sigma}$, il est positif et d'autant plus élevé que les angles ϕ et ϕ' définis comme ci-dessus ont des valeurs plus faibles, la disposition la plus favorable étant le classique W.

$^4J_{24}$ ne peut pas être dû uniquement à des interactions par l'intermédiaire des électrons σ car il apparait précisément pour des composés dans lesquels H-C2 et H-C4 sont en disposition relative *trans*, interdisant la conformation en W.

Si,d'autre part, $^4J_{2,4}$ était exclusivement dû à la composante ¶, il n'y aurait pas de raison pour que les composés *exo* ne présentent pas aussi cette constante ou alors il faudrait admettre que $^4J^{\sigma}$ annule $^4J^{¶}$ pour tous les dérivés *exo* .

Bien que favorables à l'établissement d'une constante de type σ (H-C2 et H-C4 en disposition *cis*),ces composés sont principalement dans la conformation ^1E dans laquelle ϕ et ϕ' sont importants. Ceci entraîne des valeurs de $^4J^{\sigma}$ trop faibles pour compenser $^4J^{¶}$.

Il n'est donc pas possible,sur la base des connaissances actuelles de comprendre la stéréodépendance de cette constante à longue distance.Cependant elle est très utile pratiquement pour déterminer la configuration en C-4.

Des déterminations récentes {266}par la technique INDOR indiquent que $^4J_{2,4}$, $^4J_{2,3'}$ et $^4J_{3',4}$ sont de même signe(négatif) :il s'agirait donc d'une constante $^4J^{¶}$.

II.6.4.4. Constantes de couplage $J_{4,5}$

J.Tronchet ayant effectué une recherche approfondie{60}concernant l'effet de la nature du reste fixé en C-3 hybridé sp^2 sur la valeur de la constante géminale $J_{4a,4b}$ de ses composés,il nous est apparu intéressant de voir si la nature du reste pouvait influencer la valeur de $J_{4,5}$.

Voir tableau 21 page suivante .

Tableau 21. *Influence sur la constante $J_{4,5}$ du groupement fixé sur le C-3 hybridé sp^2*

THREO			ERYTHRO	
No	subst. en C-3	Hz	subst.enC-3	No
		5,8	trans NOH*1	20
		5,9		
		6,0	trans $CHSCH_3$*2	69
			cis $CHSCH_3$	68
		6,1	trans $CHSO_2CH_3$	71
18	cis NOH*1	6,2	cis NOH	20
6	N-NH-Ar	6,3	trans CHCN	55
65	trans $CHSCH_3$*2			
64	cis $CHSCH_3$	6,4	cis NOAc	21
67	cis $CHSO_2CH_3$	6,5		
19	cis NOAc	6,6	cis CHCN	54
19	trans NOAc			
18	trans NOH	6,7	N-NH-Ar	9
53	trans CHCN		lactone	8
52	cis CHCN	6,8	trans NOAc	21
		6,9	cis $CHSO_2CH_3$	70
		7,0		
		7,1		
5	0	7,2	0	7

*1 cis = OH-C-2 trans = OH-C-4

*2 cis = H-C3'-C-2 trans = H-C3'-C-4

Les résultats ne sont évidemment pas aussi spectaculaires qu'avec les changements observés pour les constantes géminales $J_{4a,4b}$, mais nous pouvons tout de même faire quelques remarques :

- la valeur de la constante $J_{4,5}$ n'est pas sensiblement modifiée si l'on passe de composés hybridés sp^3 en C-3 à ceux hybridés sp^2 en C-3 (voir tableaux 8 et 21).
- les composés de configuration *thréo*, sauf le *céto*-sucre 5, sont beaucoup moins sensibles que ceux de configuration *érythro* à l'influence du reste fixé en C-3; ceci pourrait être expliqué par le fait que dès lors que dans ces composés la taille du substituant en C-3 augmente, ils adoptent une conformation $^1T_2$ ce qui augmente $\phi_{3',4}$ (cf tableau 16) et rend moins efficace l'hyperconjugaison entre H-C4 et la double liaison. Le phénomène est très sensible pour les dérivés *érythro* qui existent presque tous dans la conformation ^1E de même sans doute que 5.
- la présence d'un atome d'oxygène fixé sur C-3 amène l'augmentation (en valeur absolue) de la constante $J_{4,5}$.
- la constante $J_{4,5}$ est plus faible avec le reste méthylthio qu'avec les groupements méthylsulfonyle et surtout cyano.
- la présence d'un atome d'azote fixé sur C-3 (oximes, acétoximes, hydrazones) amène des modifications faibles et peu systématiques.

II.7. RESUME ET CONCLUSIONS

Dans cette première partie nous avons décrit la synthèse de la partie glucidique de nucléosides à aminosucres et à sucres ramifiés.

Nous avons préparé les aminosucres par réduction des oximes obtenues à partir des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-pentofurannosul-3-oses et de l'O-isopropylidène-1,2-*glycéro*-tétrofurannosul-3-ose. Par réduction à l'aluminohydrure de lithium,nous avons obtenu les sucres dans lesquels le groupement amino se trouve sur la face la plus encombrée du cycle.

Les aminosucres synthétisés sont donc les amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-pentofurannoses de configuration *ribo* et *lyxo* ainsi que l'amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-érythro-furannose.

Utilisant les substrats intéressants que sont les désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-pentofurannosul-3-oses nous avons préparé,par une réaction de *Wittig* ,les dérivés cyano- et méthylthio-vinylidéniques correspondants.

Par dihydroxylation des premiers,nous avons obtenu des sucres ramifiés de type A,analogues du streptose,qui,par réduction à l'aide de borohydrure de sodium,conduisent à des analogues de l'apiose.

Par désulfuration-hydrogénation des seconds,à l'aide du nickel de *Raney*, nous avons préparé des sucres ramifiés de type B.

Les travaux effectués sur ces sucres ramifiés ont été menés parallèlement à ceux de *J.M.Bourgeois*,sur les di-O-isopropylidène-1,2:5,6-hexofurannoses,et de *J.Tronchet*,sur les O-isopropylidène-1,2-tétrofurannoses.

Comme nous avons souvent eu recours à des réactions de réductions, nous avons consacré un chapitre à une étude mécanistique succincte des réductions soit à l'aide d'hydrures,soit à l'aide de nickel de

Raney .

Dans le cas des hydrures,la nature de l'état de transition va déterminer celle des produits finaux:si l'état de transition est proche du produit initial l'énergie stérique d'approche est importante,si l'état de transition est proche du produit final,on a une énergie de torsion prépondérante.

Nous avons montré, d'autre part,que la force de liaison de l'atome central de l'agent réducteur avec l'atome juxtacyclique et sa plus ou moins grande précocité peuvent jouer un rôle important.

Dans le cas de l'emploi du nickel de *Raney*,la réaction est généralement peu spécifique :cela semble dû à une fixation précoce de l'atomejuxtacyclique sur le catalyseur amenant un réarrangement conformationnel de la molécule avant l'attaque sur le carbone C-3.

Dans un dernier chapitre,nous avons tenté de déterminer les conformations privilégiées des sucres saturés ou insaturés préparés jusqu'ici.

En ce qui concerne les composés saturés,ceux de configuration β-D-*lyxo* adoptent vraisemblablement les conformations $^{2}E \rightleftarrows {}^{2}T_{3} \rightleftarrows E_{3}$, cette dernière étant marquée par l'apparition,pour certains composés de cette série,d'une constante de couplage $^{4}J_{2,4}$ qui doit être attribuée à une disposition en W de H-C2 -C3-C4-H.

Pour les corps de configuration β-D-*arabino*,ce sont les conformations $^{o}E \rightleftarrows {}^{o}T_{1} \rightleftarrows E_{1} \rightleftarrows {}^{2}T_{1} \rightleftarrows {}^{2}E$ qui rendent le mieux compte des constantes de couplage observées.

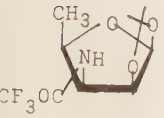
Les composés de configuration α-D-*ribo* et ceux de configuration α-D-*xylo* semblent adopter les conformations privilégiées $^{3}T_{4} \rightleftarrows E_{4} \rightleftarrows {}^{o}T_{4}$.

Notre étude de dérivés furannosiques hybridés sp^{2}en C-3 sur la base des constantes allyliques $J_{2,3'}$,et $J_{3',4}$ a permis de situer ces produits dans la région limitée du cycle conformationnel comprise entre ^{1}E - $^{1}T_{2}$ et $^{1}T_{o}$.

III. PREPARATION DES NUCLEOSIDES

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III.1.

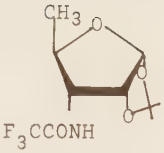
Rappel de formules vues dans le chapitre II.3.



40

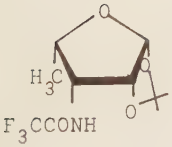
41

42

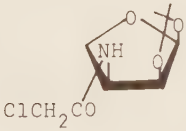


51

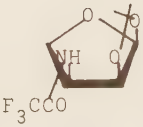
Formules du chapitre III.1.



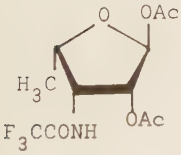
78



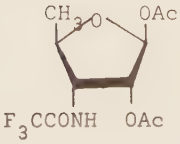
79



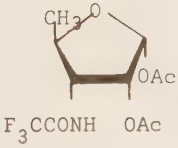
80



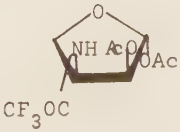
81



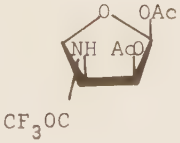
82



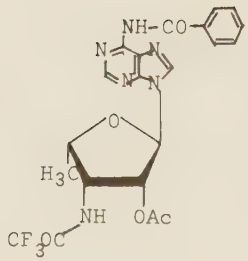
83



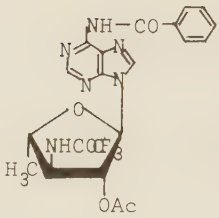
84



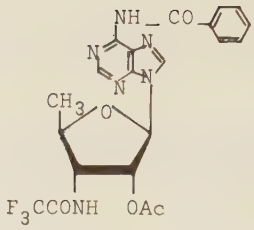
85



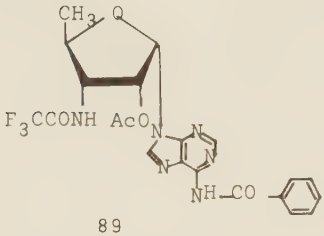
86



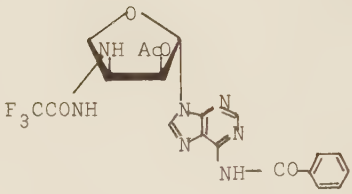
87



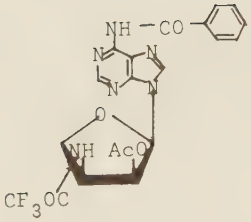
88



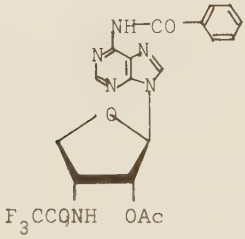
89



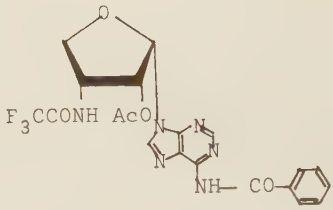
90



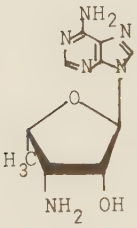
91



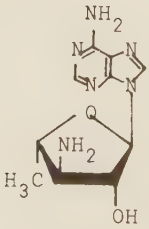
92



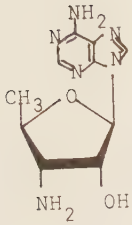
93



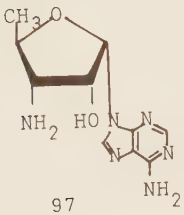
94



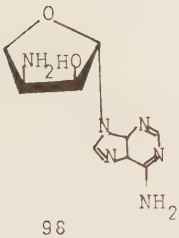
95



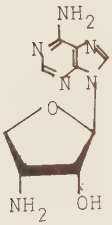
96



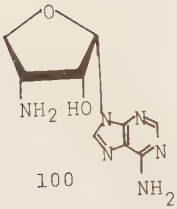
97



98



99



100

III.1. PREPARATION DES AMINONUCLEOSIDES

III.1.1. Généralités

De nombreux aminonucléosides ont déjà été préparés.Leur synthèse recourt aux procédés couramment utilisés pour l'obtention de nucléosides.Diverses revues ont paru à ce sujet (*Garg*{267-268}, *Zorbach*{269-270}).

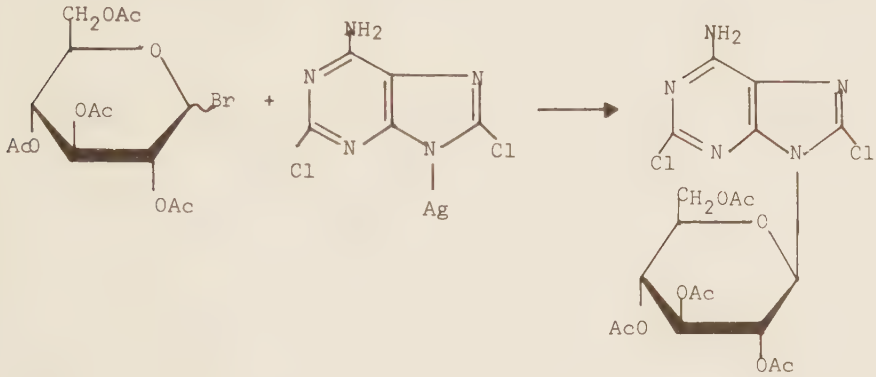
Les principales méthodes sont les suivantes :

- méthode utilisant un sel de métal(condensation entre un halogénure de glycosyle peracétylé et un sel de métal lourd d'une base)
- méthode de *Hilbert-Johnson* (condensation de dialkoxy-2,4-pyrimidines avec des halogénures de glycosyles acylés)
- méthode utilisant les dérivés triméthylsilylés(condensation de bases activées par silylation avec un halogénure de glycosyle acylé)
- condensation directe avec divers sucres(réaction qui se fait soit par fusion d'une base et d'un sucre acylé en présence d'un catalyseur ,soit en solution par réaction entre une base et un halogénure de glycosyle acylé en présence ou en l'absence d'un accepteur d'acide halogénohydrique)
- interconversion de nucléosides(soit par oxydation suivie de recyclisation,soit par l'intermédiaire d'un anhydronucléoside,soit par thiation de nucléosides pyrimidiques,soit par modification de la base...)

Nous avons opté pour la plus ancienne et la plus utilisée des méthodes; elle consiste à condenser un halogénure de glycosyle peracylé et un sel de métal lourd d'une base.

Fischer et Helferich{271} sont les premiers à avoir utilisé cette voie synthétique : ils condensèrent le sel argentique de la

dichloro-2,8-adénine avec le bromure de tétra-O-acétyl-2,3,4,6-glucopyrannosyle :



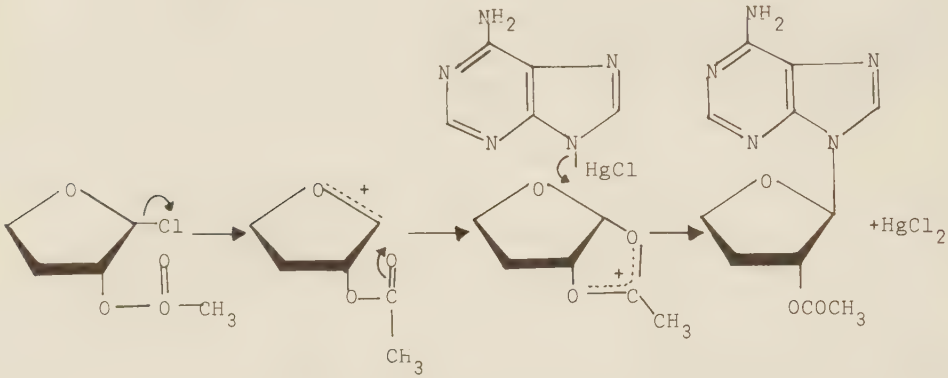
Davoll et Lowy{272}observèrent que les sels mercuriques donnaient de meilleurs résultats.

Baker et coll{273},lors de la synthèse de l'aminonucléoside de la puromycine modifièrent la méthode en faisant réagir un mélange contenant le sel chloromercurique d'une purine et le sucre acétylé avec du $TiCl_4$ dans un solvant inerte(hydrocarbure ou hydrocarbure halogéné) à 50-90°.

La structure des dérivés mercuriels des purines utilisés pour la préparation des nucléosides a été étudiée en comparant leurs spectres UV,IR et RMN avec ceux des sels sodiques correspondants, ainsi qu'avec les N-7 et N-9 alkylpurines{274}.Les résultats indiquent que ces dérivés sont covalents et que les composés qui donnent les 7-glycosides ont l'atome de mercure fixé sur N-7 du cycle purique,alors que ceux qui donnent les 9-glycosides l'ont sur N-9.

La condensation d'un halogénure de poly-O-acyl-glycosyle avec le dérivé salifié de la purine,de la pyrimidine ou d'autres hétérocycles,conduit généralement à un nucléoside qui a une configuration C1-C2 *trans*,quelle que soit celle de l'halogénosucre utilisé{35}.

Cette règle,appelée"trans rule" de *Tipson*{275}et complétée par *Baker*{35,275-276} ,s'explique par la participation à la réaction du groupement acyloxy en C-2 de l'halogénure de glycosyle :



Un halogénure de glycosyle dans lequel l'hydroxyle ou le groupement amino en C-2 est bloqué par un reste ne pouvant participer au déplacement de l'halogène en C-1 donne soit un nucléoside où C1-C2 sont en *cis* ,soit un mélange des nucléosides *cis* et *trans*.

Toutefois, *Baker et coll.*{273,277}trouvèrent des exceptions à cette règle *trans* C1-C2.

Wolfrom et coll.{278}, de même,isolèrent les deux anomères des nucléosides de l'amino-2-désoxy-2-*D*-glucose.Ces exceptions n'ont pas été expliquées.

Les avantages de la méthode de condensation en présence de $TiCl_4$ sont une relativement grande stéréosélectivité,une préparation facile et une dégradation restreinte...

Les inconvénients sont des rendements faibles et une contamination possible par du mercure,ce qui rend certains tests d'activité sujets à caution.

Pour la préparation des aminonucléosides nous pouvons distinguer deux types de procédés suivant que le sucre aminé est formé avant ou après la condensation avec la base.

Dans le premier cas, les méthodes les plus courantes sont celles qui passent par l'halogénure ou qui utilisent le $TiCl_4$.Il convient de protéger le sucre aminé auparavant :les restes employés à cet effet sont divers(voir III.1.2. ,méthodes I-VI).*Wolfrom et coll.*(1966{279})préférèrent la technique de fusion catalysée par de l'acide p-toluènesulfonique(méthode VII.).

Dans le second cas,les méthodes les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes :

Méthode VIII: formation d'un anhydrosucre après condensation.Cet anhydrosucre peut être attaqué par un azide pour donner un azidonucléoside qui,réduit,conduit à l'aminonucléoside correspondant. Ex : l'(amino-3'-anhydro-2',5'-désoxy-3'-β-*D*-arabinofurannosyl)-9-adénine a été synthétisée ainsi (*Habart et Goodman* 1970{280}).

Méthode IX: déplacement d'un tosyle par un groupement azido.La réduction conduit à l'amine.Ex : l'amino-5'-didésoxy-2',5'-adénosine a été obtenue de cette manière(*Stout et coll.*1969{281}).

Méthode X : réduction d'un nitrosucre qui a été condensé avec la base.Ex: l'(amino-3'-désoxy-3'-β-*D*-glucopyrannosyl)-1-cytosine a été synthétisée de cette manière(*Takei* 1970{282}).

Méthode XI : formation d'un nitrosucre selon la méthode de *Baer et Fischer* (1958{283}).Il s'agit d'oxyder le sucre avec du métapériodate,puis de cycliser le dialdéhyde avec le nitrométhane.Cette opération conduit en général à un mélange de deux ou trois isomères,séparables par cristallisation fractionnée.La réduction permet d'obtenir les aminosucres.Ex: *Lichtenthaler et coll.*(1969{284}) synthétisèrent ainsi l'(amino-3'-désoxy-3'-β-*D*-galactopyrannosyl-) (ainsi que gluco ou manno)9-hypoxanthine.*Watanabe et coll.*(1964{285}, 1965{286})préparèrent l'(amino-3'-désoxy-3'-β-*D*-glucopyrannosyl)-1-uracile. Par cette méthode,*Lichtenthaler et Zinke* (1966{22})purent former un sucre ramifié : l'(amino-3'-désoxy-3'-C-méthyl-3'-β-*D*-glucopyrannosyl)-1-uracile.

Méthode XII : déplacement par une amine d'un acétyle placé en α d'un groupe nitro.La réduction ultérieure du nitro permet l'obtention d'un diaminonucléoside.*Lichtenthaler* (1969{23})synthétisa de cette manière quelques di et triaminonucléosides.

Méthode XIII: formation d'un aminonucléoside d'accès facile et inversion ensuite d'un groupement hydroxyle en passant par le dérivé mésyle.Ex: *Mc Evoy* (1960{24}) préparaainsi 1(amino-2'-désoxy-2'-β-*D*-allopyrannosyl)-9-diméthylamino-6-purine.

Malgré le grand nombre de nucléosides synthétisés très peu d'essais biologiques ont été effectués.

Parmi les nucléosides puriques qui nous intéressent plus particulièrement,on testa plusieurs amino-3'-nucléosides contre les tumeurs ; alors que 1(amino-3'-désoxy-3'-β-*D*-glycosyl)-9-adénine est active(*Fukatsu* 1965{289}),les amino-3'-désoxy-3'-guanosine et désoxy-crotonoside(*Kissman* 1963{290}),les amino-3'-désoxy-3'-inosine et amino-2,3'-désoxy-3'-adénine (*Goldman* 1963{291})sont inactives.

Gerber(1964{292})fit des essais avec les amino-3'-désoxy-3'-inosine et amino-3'-désoxy-3'-adénosine-1N-oxide contre les bactéries,les champignons,l'adénocarcinome chez la souris:ces corps sont inefficaces.

Certains amino-2'-nucléosides,comme la diméthylamino-6-(amino-2'-désoxy-2'-β-*D*-ribofurannosyl)-9-purine et son analogue *allo* ont été testés :tous deux sont inactifs.Le second présente de plus une forte toxicité(*Mc Evoy* 1960{29},1960{288}).

Les dérivés amino-5'-désoxy-5'-adénosine et méthanesulfonylamino-5'-désoxy-5'-adénosine sont efficaces contre les virus et les bactéries.Ils sont peu toxiques (*Stout* 1969{281}).

Fukatsu (1965{289}) testa en vain 1(amino-6'-désoxy-6'-β-*D*-glycosyl)-9-adénine.

III.1.2. Protection du groupe amino

III.1.2.1. Généralités

Pour la protection du groupement amino les acylations

sont les méthodes de choix.Elles sont effectuées en utilisant soit l'anhydride,soit le chlorure d'acide adéquat.

Les principaux dérivés N-acylés sont les suivants(d'après{293}):

Dérivés	Type de réactif
Acétamides	Anhydride ou chlorure d'acyle
Formamides	Acide ou mélange anhydride acétique-formique
Trifluoroacétamides	Anhydride
p-nitrophénylacétamides	Chlorure d'acyle
Benzamides	Anhydride ou chlorure d'acyle
3,5-dinitrobenzamides	Chlorure d'acyle
p-phénylazobenzamides	Chlorure d'acyle
Phtalimides	Anhydride
Diimides pyromellitiques	Dianhydride
Acides *N*-et *N,N*-3-nitrophtalamiques substitués	Anhydride
3-nitrophthalimides	Anhydride
N,N-diphénylurées	Halogénure d'acyle
Benzènesulfonamides	Chlorure d'acyle
p-toluènesulfonamides	Chlorure d'acyle
Benzylsulfonamides	Chlorure d'acyle
Méthanesulfonamides	Chlorure d'acyle
p-bromobenzènesulfonamides	Chlorure d'acyle
m-nitrobenzènesulfonamides	Chlorure d'acyle
Sulfonebisacétamides	Ester éthylique
p-phénylazobenzènesulfonamides	Chlorure d'acyle
2,4-dinitrobenzènesulphénamides	Chlorure de sulphényle
o-nitrobenzènesulphénamides	Chlorure de sulphényle

Pour la synthèse des aminonucléosides les restes les plus employés pour protéger le groupement amino sont (méthodes I-VI) :

I. N-phtalyle : *Baker et Schaub* (1955{294})l'utilisèrent pour la synthèse de la diméthylamino-6-(amino-3'-désoxy-3'-β-*D*-ribofurannosyl)-9-purine.

II. 2,4-dinitrophényle (DNP): *Wolfrom et coll.*(1965{278},1967{295}) rapportent son emploi pour la synthèse d' amino-2'-nucléosides puriques et pyrimidiques.

III. Benzylsulfonyle :*Wolfrom et Wurmb* (1965{296})utilisent ce groupement dans la synthèse de l'(acétamido-2'-désoxy-2'-β-*D*-glucopyrannosyl)-9-adénine.

IV. Acétyle : de nombreux auteurs y recoururent pour la synthèse de nucléosides.

V. Trichloro ou trifluoro-acétyle : ces deux restes ont été très utilisés pour la synthèse d'amino-2'-nucléosides (*Wolfrom et coll.* 1966{297},1967{298},1969{299}).

VI. Benzoyle,carboxybenzoyle...

Ces groupements permettent une condensation courante,c'est à dire soit en passant par l'halogénure,soit en employant la méthode au $TiCl_4$.

Pour notre part,nous avons choisi de préparer les dérivés trifluoroacétylés qui présentent les avantages d'être facilement synthétisés et aisément régénérés en amine libre(milieu basique). Cette dernière propriété ne se révèle pas néfaste car la synthèse des dérivés O-acétylés en 1,2,puis celle des nucléosides ne se font pas en milieu basique.

III.1.2.2. Préparation des dérivés trifluoroacétylés

La réaction se fait à froid(0°)dans le chlorure de méthylène par action d'anhydride trifluoroacétique sur le sucre aminé en pré-

sence de pyridine.La réaction est rapide et conduit à des composés relativement purs.

Ainsi le sucre aminé 24 (de configuration *érythro*)permet d'obtenir 80,et 44 (de configuration *ribo*)conduit à 51.

Les échantillons purissimes destinés à l'analyse de ces produits sont obtenus par CGL préparative.

Cependant le sucre aminé 32(de configuration *lyxo*)obtenu par réduction de l'oxime 18 et soumis à la trifluoracétylation conduit à un mélange du dérivé attendu 40 et du désoxy-5-0-trifluoroacétyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-arabinose 42,mais en faibles proportions(< 10%).

Le mécanisme de formation de ce produit secondaire n'a pu être élucidé mais nous pensons qu'il provient de la trifluoracétylation d'un produit de dégradation formé lors de la réduction à l'aluminohydrure.

Nous avons essayé de faire réagir de l'anhydride trifluoroacétique ou de l'acide trifluoracétique,en présence de pyridine,soit sur l'oxime 18,soit sur le trifluoroacétamide 40 de configuration *lyxo* isolé par CGL :dans aucun des cas nous avons pu mettre en évidence par CGL la présence dans le milieu réactionnel de 42.

Il semble ainsi prouvé que cet ester ne provient ni de l'oxime 18 qui n'aurait pas réagi lors de la réduction,ni du dérivé trifluoroacétamido 40 qui aurait subi une attaque nucléophile par l'anion trifluoroacétate sur la face libre de la molécule.

L'utilisation d'un spectromètre de masse couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse nous a permis d'établir que l'épimère en C-3,de configuration *arabino* 41,est absent des milieux réactionnels.

Comme,pour la suite de ce travail,nous préférons(pour des raisons d'activité potentielle des nucléosides)préparer les produits de configuration α-L-*lyxo* plutôt que ceux de configuration α-D-*lyxo*,nous avons synthétisé,selon les méthodes décrites sous II.1. et II.2.,le didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-0-isopropylidène-1,2-

β-*L*-lyxofurannose 78.

En ce qui concerne la série de configuration α-L-*érythro* nous avons synthétisé également le dérivé dichloroacétamido 79,bien cristallisé(F.99-99,5°).

Si nous lui avons préféré le dérivé trifluoroacétamido ,la raison en est le rendement meilleur et l'accessibilité plus rapide.

L'étude par RMN des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-pentofurannoses 40,42 et 51 (II.6.),montre qu'il adoptent les conformations attendues et que les valeurs des constantes de couplage observées sont très proches de celles trouvées pour les dérivés O-acétylés ou hydroxylés en C-3.

L'ester 42,de configuration β-D-*arabino* adopte comme conformations privilégiées : ${}^{o}E \rightleftarrows {}^{o}T_1 \rightleftarrows E_1 \rightleftarrows {}^{2}T_1 \rightleftarrows {}^{2}E$. ($J_{1,2}$=3,8 Hz,$J_{2,3}$= 0,6 Hz,$J_{3,4}$=1,7 Hz).

Pour le trifluoroacétamide 40,de configuration β-D-*lyxo*,ce sont les conformations : ${}^{2}E \rightleftarrows {}^{2}T_3 \rightleftarrows E_3$ qui rendent le mieux compte des constantes de couplage observées(voir figure 23 :$J_{1,2}$=4,2 Hz, $J_{2,3}$=6,0 Hz,$J_{3,4}$= ?).

Le trifluoroacétamide 51,de configuration α-D-*ribo* semble,quant à lui, adopter les conformations : ${}^{3}T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^{o}T_4$.(voir figure24 : $J_{1,2}$=4,2 Hz,$J_{2,3}$=4,6 Hz ,$J_{3,4}$= ?).

En ce qui concerne les dérivés de configuration α-L-*érythro* 24(voir II.2.),79 et 80 nous pouvons résumer dans un tableau les valeurs observées.

Voir tableau No 22.

Fig.23. *Spectre de RMN ($CDCl_3$, 220 MHz) de 78 (β-L-lyxo)*

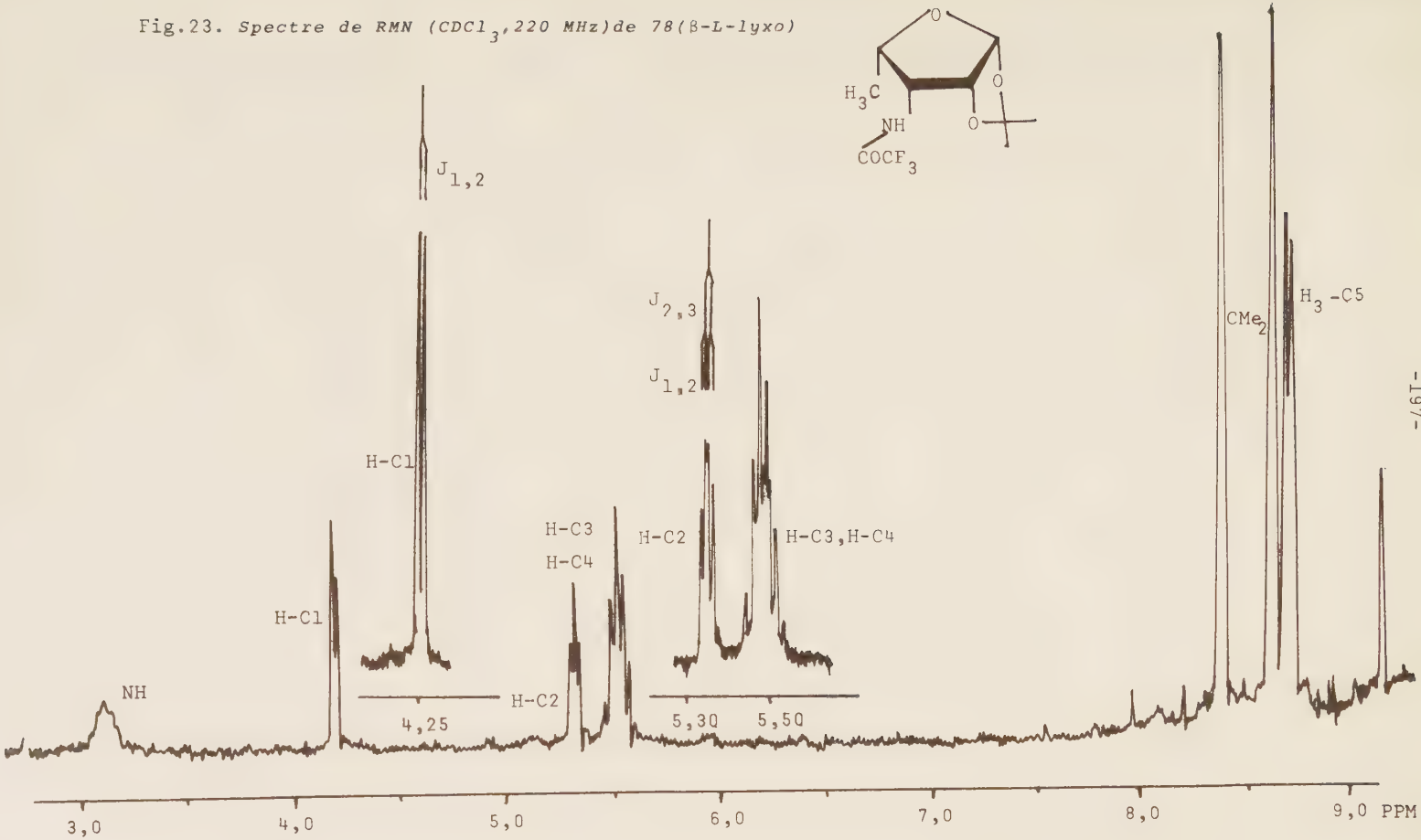


Fig.24. *Spectre de RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 51(α-D-ribo)*

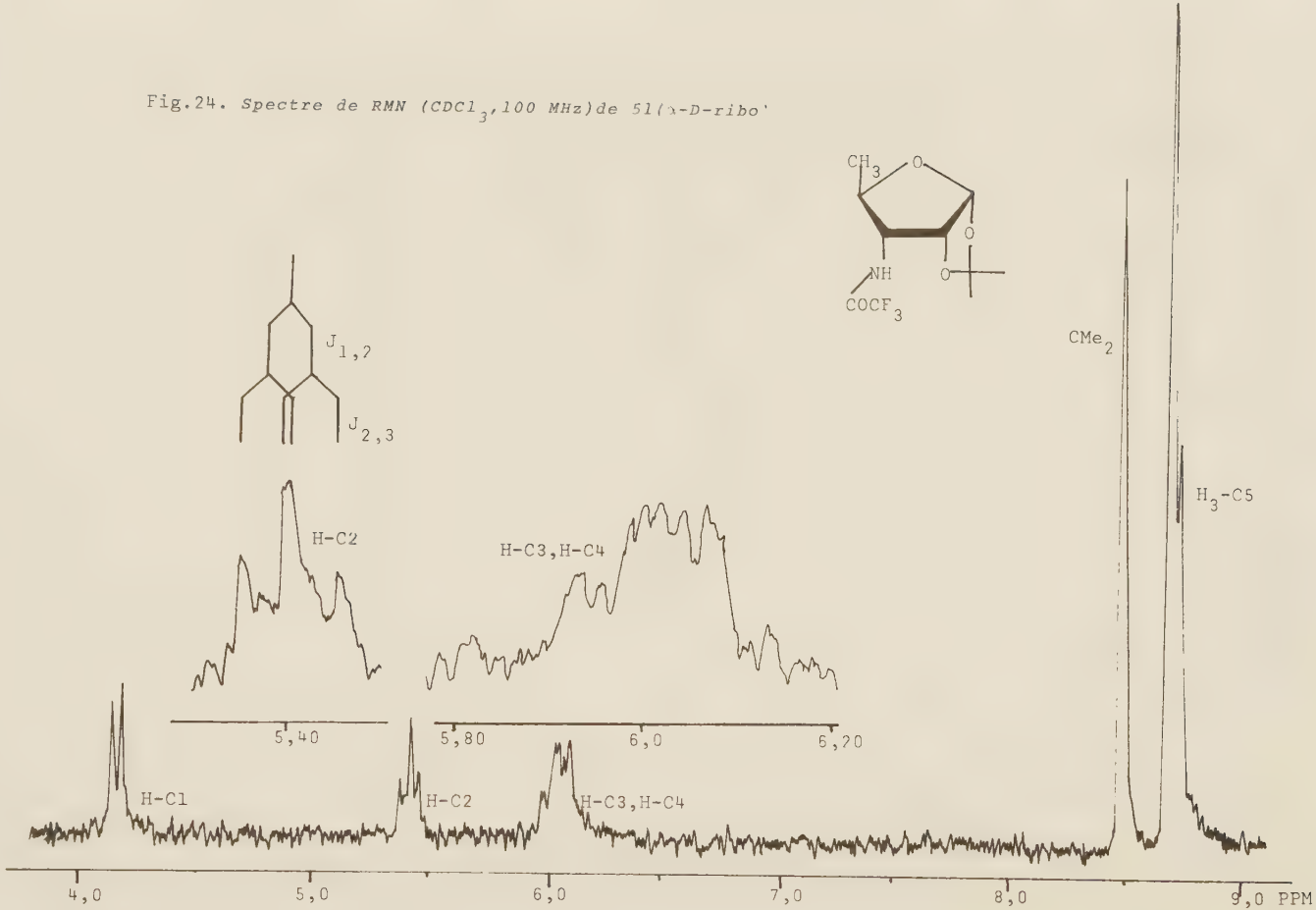


Tableau 22. *Constantes de couplage observées dans les produits de configuration* érythro.

Composé	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$\phi_{2,3}$	$J_{3,4exo}$	$\phi_{3,4exo}$	$J_{3,4endo}$	$\phi_{3,4endo}$	$J_{4exo,4endo}$
24	3,9	∿4,0	47°	-	-	-	-	-
79	3,2	4,9	42°	7,9	20°	10,0	176°	7,8
80	3,6	4,4	45°	7,0	28°	9,0	161°	7,0

Comme *J.Tronchet*{60}a démontré que l'électronégativité des substituants en C-3 a peu d'influence sur $J_{2,3}$,$J_{3,4endo}$ et $J_{3,4exo}$ dans la série de configuration *érythro*,on peut appliquer la loi de *Karplus* modifiée aux valeurs des constantes de couplage observées.

Les valeurs de ϕ trouvées indiquent que le cycle furannique est déformé soit avec C-4 vers le bas,soit avec C-3 vers le haut et que les conformations privilégiées sont : $^3T_2 \rightleftarrows {}^3E \rightleftarrows {}^3T_4$.
Les valeurs trouvées sont très proches de celles observées dans les composés de configuration *ribo*.

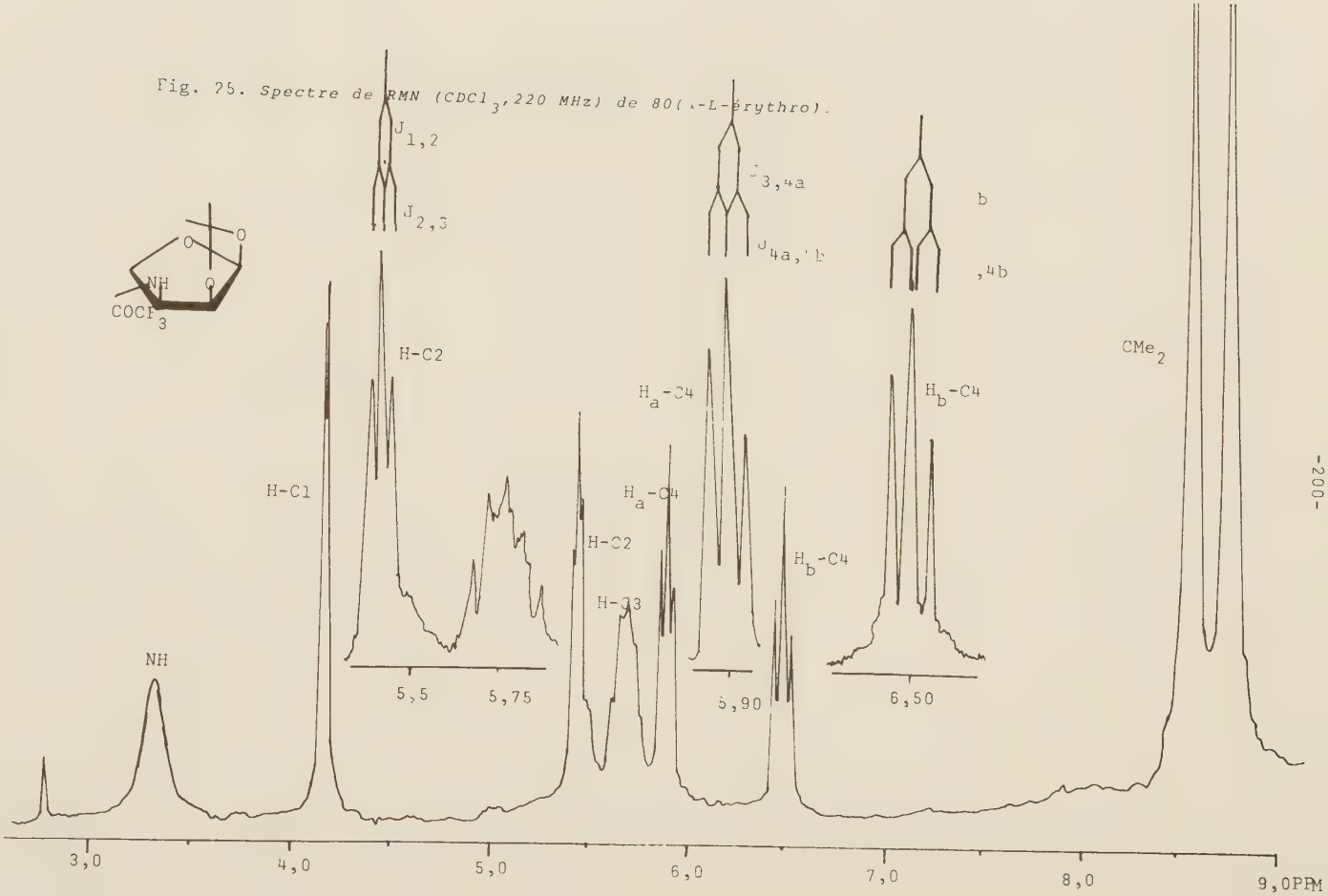
Il convient de remarquer que les valeurs de $J_{4a,4b}$ sont en accord avec celles relevées par *J.Tronchet*{60}dans les produits de configuration *érythro*.

III.1.3.Préparation des dérivés 1,2-O-acétylés

III.1.3.1.Généralités

L'acétylation en 1,2 à partir d'un dérivé O-isopropylidéné en 1,2 peut se faire selon deux méthodes:

Fig. 25. *Spectre de RMN ($CDCl_3$, 220 MHz) de 80(α-L-érythro).*



- une hydrolyse en milieu acide(CH_3COOH 60%,comme pour l'hydrolyse des dérivés dinitrobenzoates,voir sous II.2.) suivie de l'acétylation en milieu pyridinique.

- une acétylation directe en milieu acide acétique glacial avec adjonction d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré.

La première méthode présente l'avantage d'être douce et de donner peu de produits de dégradation,par contre,elle offre l'inconvénient d'être longue.

Comme nos dérivés trifluoroacétamido sont relativement stables en milieu acide,nous pouvons procéder selon la méthode de l'acétylation directe.

III.1.3.2.Préparation des dérivés O-acétylés-1,2

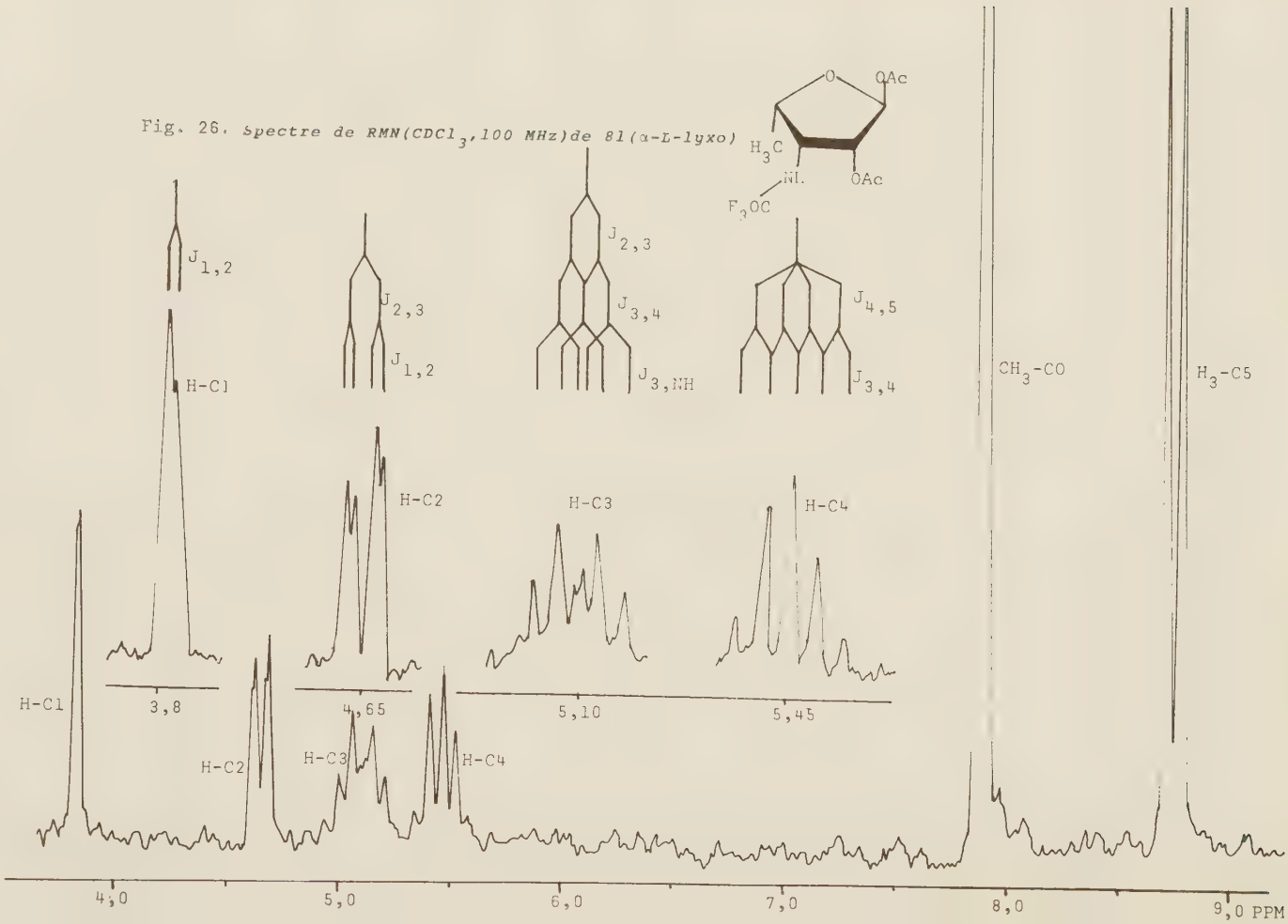
L'acétylation (anhydride acétique) des dérivés trifluoroacétamidés en milieu acide(acide acétique glacial additionné d'acide sulfurique concentré) conduit de façon très propre aux dérivés acétylés en 1,2. Suivant les cas nous obtenons l'un ou les deux anomères dont le rapport est déterminé par CGL et la configuration en C-1 par RMN.

L'acétylation de 40 conduit avec un bon rendement(88%) à un solide cristallin(F. 104-104,5°)qui par CGL ne donne qu'un seul pic.

Stevens et Fletcher {253} montrèrent(par RMN) que les composés dont les hydrogènes en C-1 et C-2 sont en disposition *cis* présentent une constante $J_{1,2}$ variant entre 4,0 et 5,0 Hz alors que ceux dont ces hydrogènes sont en *trans* présentent une constante $J_{1,2}$ variant entre 0 et 2,0 Hz(voir III.1.3.3.).

La constante que nous observons est de 1,5 Hz(voir figure 26,page suivante),il semble donc que nous ayons obtenu le di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-α-L-lyxofurannose 81.

Fig. 26. *Spectre de RMN($CDCl_3$, 100 MHz) de 81(α-L-lyxo)*



L'acétylation de 51 conduit à un solide qui par CGL présente deux pics de $V_{RR}^{180°}$ =0,55 et 1,02 qui sont dans un rapport 15:85. Une cristallisation fractionnée permet de séparer presque complètement les deux corps. Les spectres de RMN révèlent que le produit majeur qui apparaitde $V_{RR}^{180°}$ =1,02 est l'anomère β82 ($J_{1,2}$=< 0,5 Hz) et que celui qui possède un $V_{RR}^{180°}$ =0,55 est l'anomère α 83 ($J_{1,2}$=4,2Hz) (voir figures 27 et 28).

Les proportions des divers anomères obtenus sont réglées par l'encombrement stérique des substituants sur C-2,C-3,C-4. L'acétylation en milieu acide du sucre 1(de configuration *arabino*)conduit exclusivement à l'anomère dans lequel H-C1 et H-C2 sont en *trans*; celle du sucre 3 (de configuration *xylo*)conduit à un mélange des anomères α et β qui sont dans un rapport 45:55{300}.

L'acétylation de 80 conduit à un sirop qui par CGL présente des pics de $V_{RR}^{180°}$ = 0,40 et 0,76,qui sont dans un rapport 20:80. La séparation est facilitée par le fait que l'anomère majeur est un solide alors que l'autre est liquide.

L'étude par RMN démontre que le produit mineur($V_{RR}^{180°}$= 0,40) est l'isomère α 85 ($J_{1,2}$ =4,0 Hz) et que le produit majeur ($V_{RR}^{180°}$ = 0,76) est l'isomère β 84($J_{1,2}$ < 0,5 Hz) .

Voir figures 29 et 30 .

Fig.27. *Spectre de RMN($CDCl_3$, 60 MHz) de 82 (β-D-ribo).*

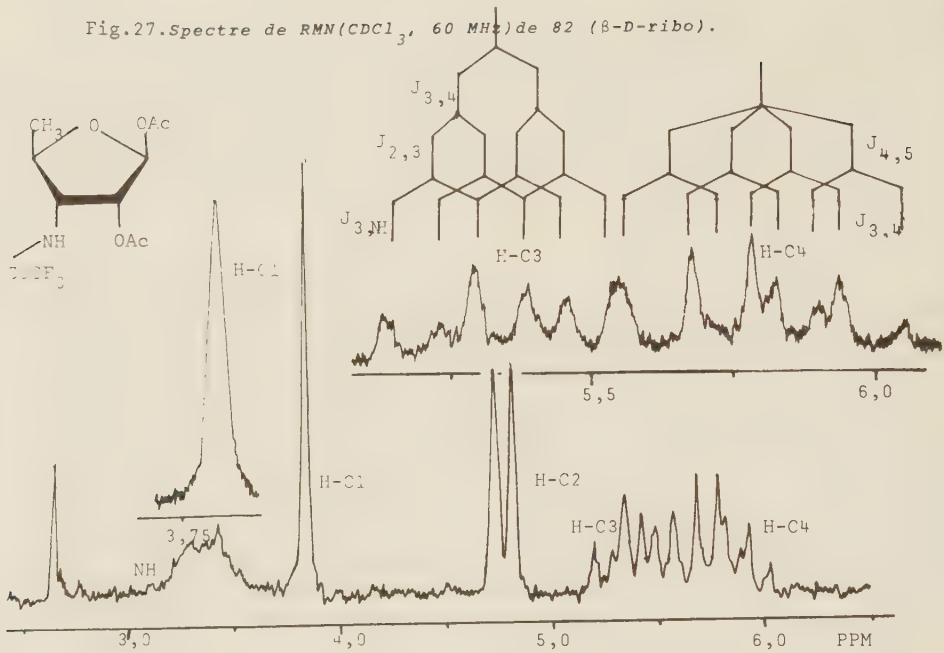


Fig. 28. *Spectre de RMN($CDCl_3$, 60 MHz) de 83 (α-D-ribo)*

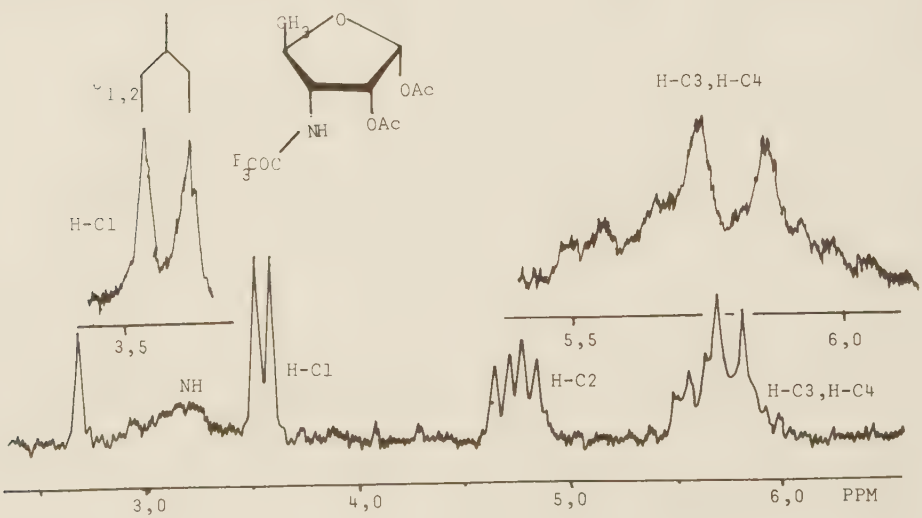


Fig. 29. *Spectre de RMN($CDCl_3$; 100 MHz) de 84(β-L-érythro)*

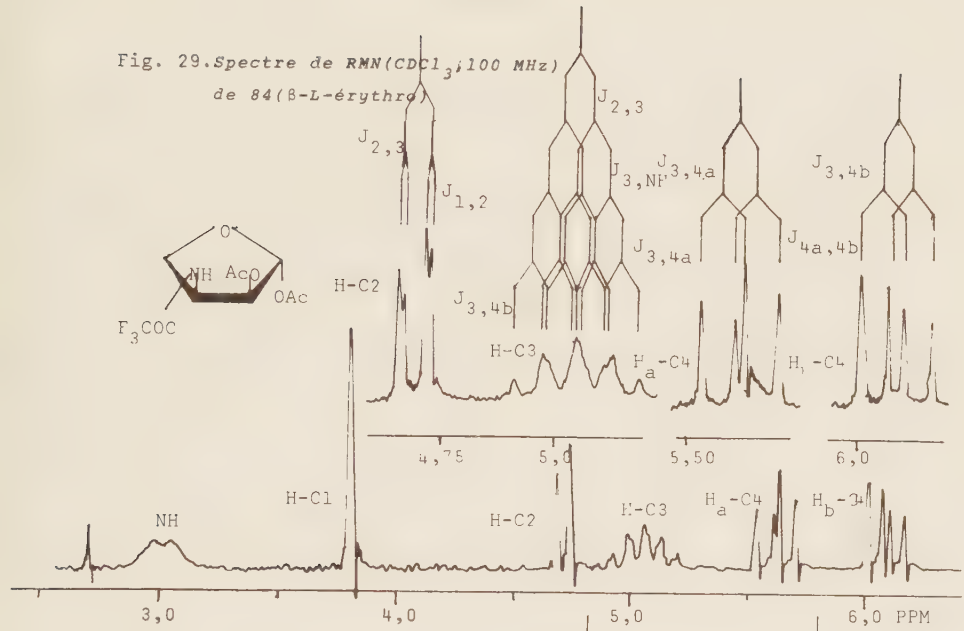
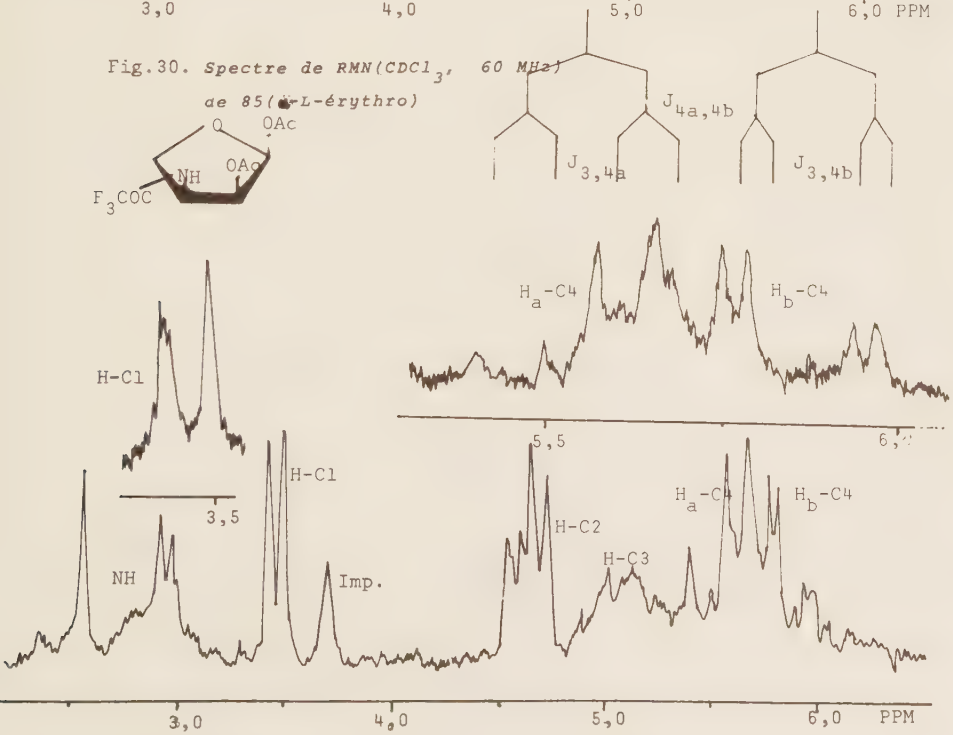


Fig. 30. *Spectre de RMN($CDCl_3$, 60 MHz) de 85(β-L-érythro)*

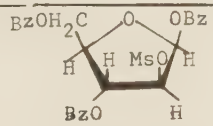
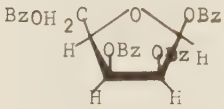
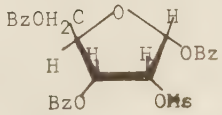
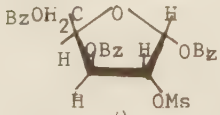
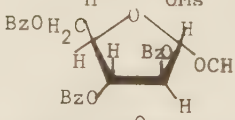
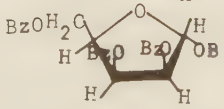
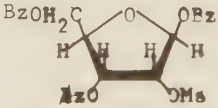
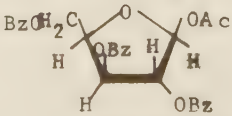


III1.3.3. Etude conformationnelle de ces corps

Stevens et Fletcher{253}étudièrent de nombreux esters de pentofurannoses par RMN;ils notèrent les différences observées dans les déplacements chimiques et les constantes de couplage suivant la configuration du sucre.Nous pouvons rappeler ici,que ces auteurs,pour tenir compte du fait que C-1 est relié à 2 oxygènes et que,par conséquent,$J_{1,2}$ est trop faible,ajoutent 1,5 Hz à la constante $J_{1,2}$ puis appliquent la loi de *Karplus* .

Le tableau suivant rappelle les valeurs des constantes de couplage observées par *Stevens*{253}.

Tableau 23. *Constantes de couplage de premier ordre de quelques dérivés de pentofurannoses.*

Configuration	Composé étudié	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$
β *arabino*		4,5	7,2	5,1
β *lyxo*		4,6	5,5	4,3
α *ribo*		4,3	6,5	2,3
α *xylo*		4,4	6,4	6,8
α *arabino*		<0,5	1,6	4,9
α *lyxo*		1,5	5,2	5,4
β *ribo*		<0,5	4,6	7,0
β *xylo*		<0,5	1,8	5,2

Pour nos di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-pentofurannoses, nous remarquons les constantes de couplage suivantes:

Tableau 24. *Constantes de couplage des di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-pentofurannoses.*

Configuration	No du composé	Constantes de couplage (Hz)			
		$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$
α-L-*lyxo* (α-D-*lyxo*)	81	1,5	6,0	6,0	6,0
β-D-*ribo*	82	<0,5	4,5	8,2	6,0
α-D-*ribo*	83	4,2	6,7	?	6,5

Ces valeurs présentent une grande similitude avec celles de *Stevens et Fletcher* ; cela permet de supposer que ces corps adoptent une conformation identique.

Stevens et Fletcher {253} proposèrent les conformations privilégiées suivantes :

Tableau 25. *Conformations proposées par Stevens et Fletcher* {253} *pour des esters de pentofurannoses*

β-arabinofurannose	$^{1}T_{2}$ (^{2}E)
β-lyxofurannose	$^{2}T_{3}$ ($^{3}T_{2}$)
α-xylofurannose	$^{o}T_{1}$ ($^{2}T_{3}$)
α-ribofurannose	$^{2}T_{1}$ (^{2}E)
α-arabinofurannose	$^{o}T_{1}$
α-lyxofurannose	$^{4}T_{3}$ (E_{3})
β-xylofurannose	$^{3}T_{2}$ (^{3}E)
β-ribofurannose	$^{3}T_{2}$ (^{3}E)

Configuration *α-lyxo* : dans ce spectre, alors que $J_{1,2}$ est très faible, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ et $J_{4,5}$ sont de valeur égale. D'après *Stevens*{253} les valeurs qui répondent le mieux à ces exigences sont $^4T_3 \rightleftarrows E_3$ (série D).

Nous pouvons remarquer que seule la constante $J_{1,2}$ est différente lorsque nous comparons les composés di-O-acétylés-1,2 et ceux -O-isopropylidénés-1,2 de configuration *α-lyxo* {250}.

Cela semble bien indiquer que la conformation générale de la molécule reste la même, la variation de $J_{1,2}$ provenant soit de la tension due au cycle dioxolanne, soit de l'électronégativité des substituants fixés en C-1 et C-2.

Hall avait proposé pour les composés isopropylidénés en 1,2 les conformations privilégiées $E_1 \rightleftarrows {}^2T_1 \rightleftarrows {}^2E$ (série D).

De ces remarques nous pouvons conclure que le produit di-O-acétylé de configuration *α-L-lyxo* doit choisir les conformations $^1T_2 \rightleftarrows E_2 \rightleftarrows {}^3T_2 \rightleftarrows {}^3E$.

Configuration *β-ribo*: d'après *Stevens*{253} les conformations privilégiées sont $^3T_2 \rightleftarrows {}^3E$.

Cependant nous constatons que les valeurs de $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ pour le composé 82 sont comparables à celles observées dans 10(O-isopropylidéné en 1,2).

La conformation générale de la molécule doit donc être identique et, si l'on s'en refère à *Hall*{250}, comprise entre $^3T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^oT_4$.

Configuration *α-ribo*: la présence du reste O-acétyle en C-1 sur la même face que les substituants en C-2 et C-3 amène une augmentation de la constante $J_{2,3}$ et vraisemblablement, quoique nous n'ayons pas pu la mesurer, une nette diminution de la constante $J_{3,4}$ (cf. *Stevens* {253}).

Cela indique que le carbone C-2 est nettement hors du plan et que les conformations privilégiées sont $^2T_1 \rightleftarrows {}^2E$.

En ce qui concerne les produits de configuration *érythro* nous obtenons les constantes de couplage suivantes :

Tableau 26. *Constantes de couplage des composés de configuration* érythro

Configuration	Constantes de couplage(Hz)				
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4a}$	$J_{3,4b}$	$J_{4a,4b}$
β-*L-érythro*	<0,5	5,6	6,7	6,3	9,5
α-*L-érythro*	4,0	6,2	6,5	2,2	11,7

La comparaison de ces valeurs avec celles des produits de configuration *ribo* nous permet de penser que les conformations les plus probables sont vraisemblablement pour β-*L-érythro* : ${}^{2}T_{3} \rightleftarrows E_{3}$ et pour α-*L-érythro* : ${}^{3}T_{2} \rightleftarrows E_{2}$.

En ce qui concerne les valeurs de $J_{4a,4b}$ elles sont élevées et éloignées de celles déterminées par *J.Tronchet*{60}pour des produits non azotés en C-3 et O-isopropylidénés en 1,2,de configuration *érythro*.

III.1.4.Synthèse des aminonucléosides

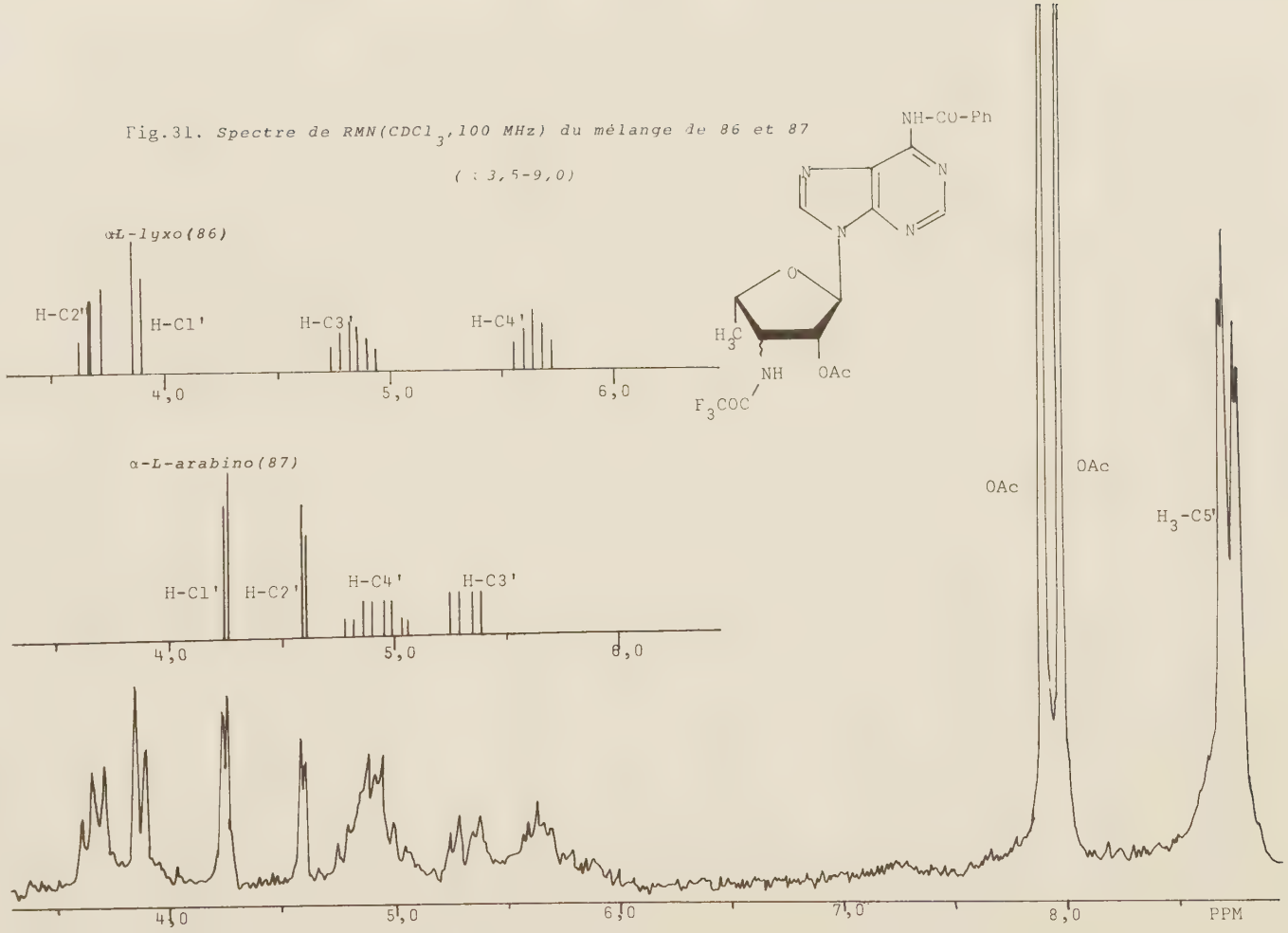
III.1.4.1. Préparation des aminonucléosides bloqués

Par action de chloromercuri-N-benzoyladénine{272,301-302}sur le sucre acétylé 81,en présence de $TiCl_4$ selon la technique de *Prokop et Murray*{303}nous obtenons,après chromatographie préparative,un mélange des nucléosides 86 et 87 (44 %).

C'est grâce au spectre de RMN (voir figure 31 page suivante) ,que

Fig.31. *Spectre de RMN($CDCl_3$,100 MHz) du mélange de 86 et 87*

(: 3,5-9,0)

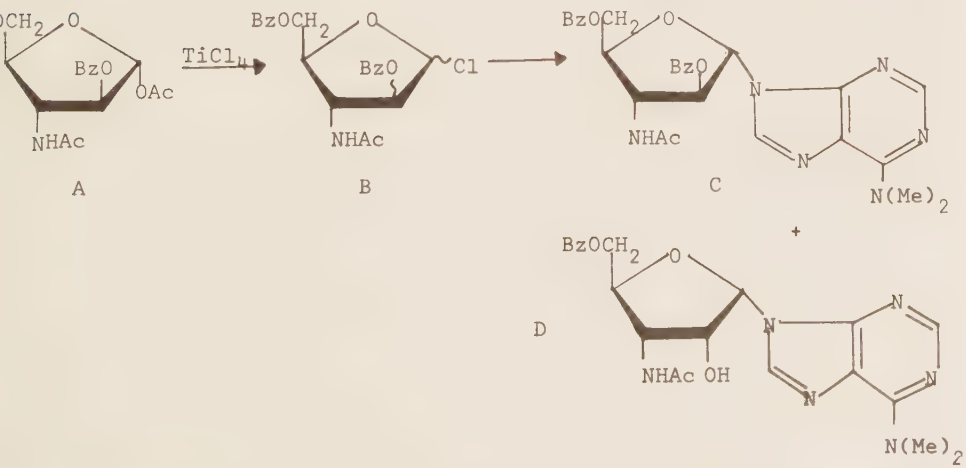


nous avons pu établir que nous ne sommes pas en présence d'un mélange d'anomères , mais d'épimères en C-3' :outre le composé attendu de configuration *lyxo* (86) nous aurions un composé de configuration *arabino* ($J_{2,3}$ =0 Hz (87)).

Le calcul des intégrations permet d'estimer le rapport 86/87 à 59:41.Comme l'analyse élémentaire est conforme,nous pouvons admettre que le produit mineur 87 est un isomère du produit majeur 86. Les valeurs de $J_{1',2'}$ (4,3 Hz dans un cas et 2,1 Hz dans l'autre), ainsi que le fait que dans ce type de réactions la base purique ou pyrimidique se fixe en *trans* par rapport au groupement acyloxy porté par C-2 à cause de la participation du carbonyle de ce groupement à la réaction {275-276},permettent de penser que nous avons des composés de configuration α -L-*lyxo* et α -L-*arabino*.

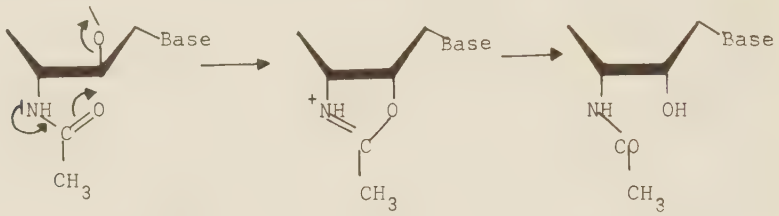
Il faudrait donc admettre qu'il y a ,au cours de la réaction, une inversion de configuration au niveau de C-3.Les inversions,dont le siège est un autre carbone que C-1,sont rares lors de la synthèse de nucléosides.

Baker et Schaub {28},lors de la préparation de l'anomère α de la diméthylamino-6-(amino-3'-désoxy-3'-α-D-arabino-furannosyl)9-purine, observèrent une inversion au niveau de C-2.



Le produit mineur D a été formé après condensation de la base et du sucre puisque H-C1'- H-C2' sont en disposition *cis* ce qui est en contradiction avec la règle de *Tipson*{275}.

Baker propose une attaque de l'acétamido ,placé en C-3',sur C-2', ce qui amènerait l'inversion :



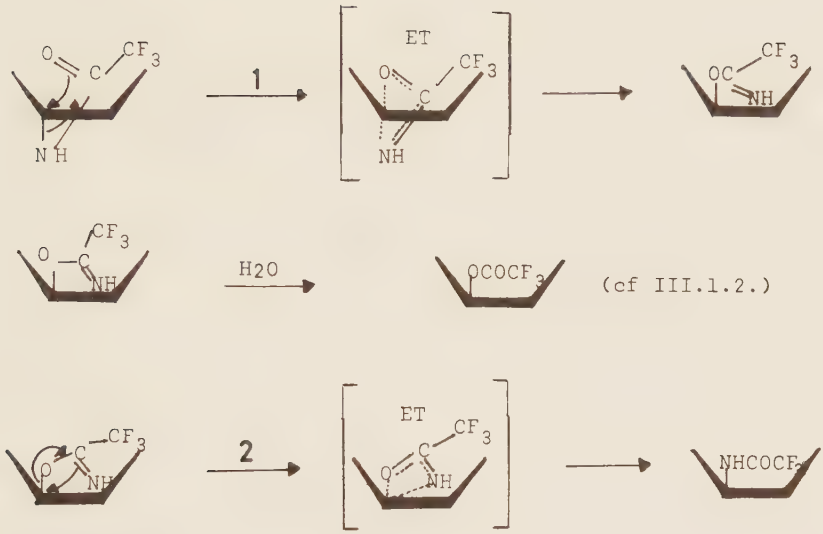
Le $TiCl_4$ peut jouer un rôle en se fixant sur l'oxygène en C-2'; cette fixation affaiblit la liaison C2'-O ,par attraction électronique du Ti,et l'inversion peut s'effectuer.

Un tel type de mécanisme a également été observé dans la série des cyclitols {304-305 }.
Cette réaction intervient après la condensation avec la purine car le dérivé chloro en C-1 se lie au $TiCl_4$ plus par son halogène que par l'oxygène en C-2; la liaison C2-O n'est donc pas affaiblie.

Dans notre cas,l'inversion intervient au niveau de C-3 vraisemblablement sans intervention de groupements voisins puisque ceux-ci sont en disposition *cis* .Nous avons déjà observé(voir II.2. et III. 1.2.) une telle inversion lors de la trifluoroacétylation de l'amine de cette même configuration *lyxo*.

Nous pensons que la purine se fixe avant que n'apparaisse l'inversion au niveau de C-3.

Quant au mécanisme,nous pouvons,sous toute réserve,émettre l'hypothèse suivante :



Lors de 1 il y aurait inversion de configuration(*lyxo → arabino*) alors que durant 2 la configuration serait conservée(*arabino*).

Le $TiCl_4$ pourrait intervenir lors de 1 en se fixant sur l'azote ce qui affaiblirait la liaison C3-N et lors de 2 en se fixant sur l'oxygène affaiblissant cette fois la liaison C3-O.

Par action de chloromercuri-N-benzoyladénine {272,301-302} sur le mélange des sucres acétylés 82 et 83,en présence de $TiCl_4$ selon la technique de *Prokop et Murray* {303 },nous pouvons obtenir après plusieures chromatographies préparatives (AcOEt)un produit qui migre avec un Rf de 0,36(anomère ß,88 ,27%,contaminé par 5% de l'autre anomère(RMN)) et un autre corps qui migre avec un Rf de 0,49(anomère α,89,28%,contaminé par 14% de l'autre anomère(RMN)).

Le rendement global en nucléosides purifiés (88 + 89)est donc de 55%.

La détermination des configurations α et β est faite sur la base des valeurs de $J_{1',2'}$ par RMN(anomère β :$J_{1',2'}$=2,3 Hz; anomère α : $J_{1',2'}$ =7,0 Hz (voir figures 32 et 33 page suivante)) et des valeurs de $[\alpha]_D$ (anomère β: +30,6° ; anomère α : +176,0°).

La formation des deux anomères est en contradiction avec la loi de *Tipson*{275},modifiée par *Baker*{276}qui veut que la condensation d'un sel de métal lourd d'une purine et d'un sucre halogéné en C-1 et acétylé en C-2 conduise à un nucléoside où H-C1' et H-C2' sont en disposition *trans* .

Toutefois,cette anomérisation a été constatée par de nombreux auteurs{273,277-278}.*Baker*{273}pense que le nucléoside,où H-C1' et H-C2' sont en disposition *trans* ,est formé dans un premier temps et que,par la suite,ce nucléoside est anomérisé,sous l'action de $TiCl_4$,d'une manière analogue à l'anomérisation des O-méthylglucosides acétylés{306-307}.*Pacsu*{306}fut le premier à étudier l'action du $TiCl_4$ sur l'anomérisation des O-méthylglucosides acétylés.

Baker{273}tenta sans succès de prouver que l'anomérisation intervient après la formation du nucléoside.

Pour notre part,comme nous avons isolé l'anomère β pratiquement pur (5% de l'autre anomère) nous avons essayé de prouver que l'anomérisation a bien lieu dans un stade ultérieur : 0,1 mmoles de nucléoside β est laissé douze heures à reflux dans une solution de 20 ml de dichloroéthane contenant 0,2 mmoles de $TiCl_4$ et 0,2 mmoles de chloromercuri-N-benzoyladénine;après ce laps de temps,le rapport entre les deux anomères(RMN) est de 35:65 (α : β).

Il semble donc que l'hypothèse de *Baker* soit ainsi confirmée.

Fig. 32 .*Spectre de RMN ($CDCl_3$,100 MHz)de 88 (β-D-ribo).*

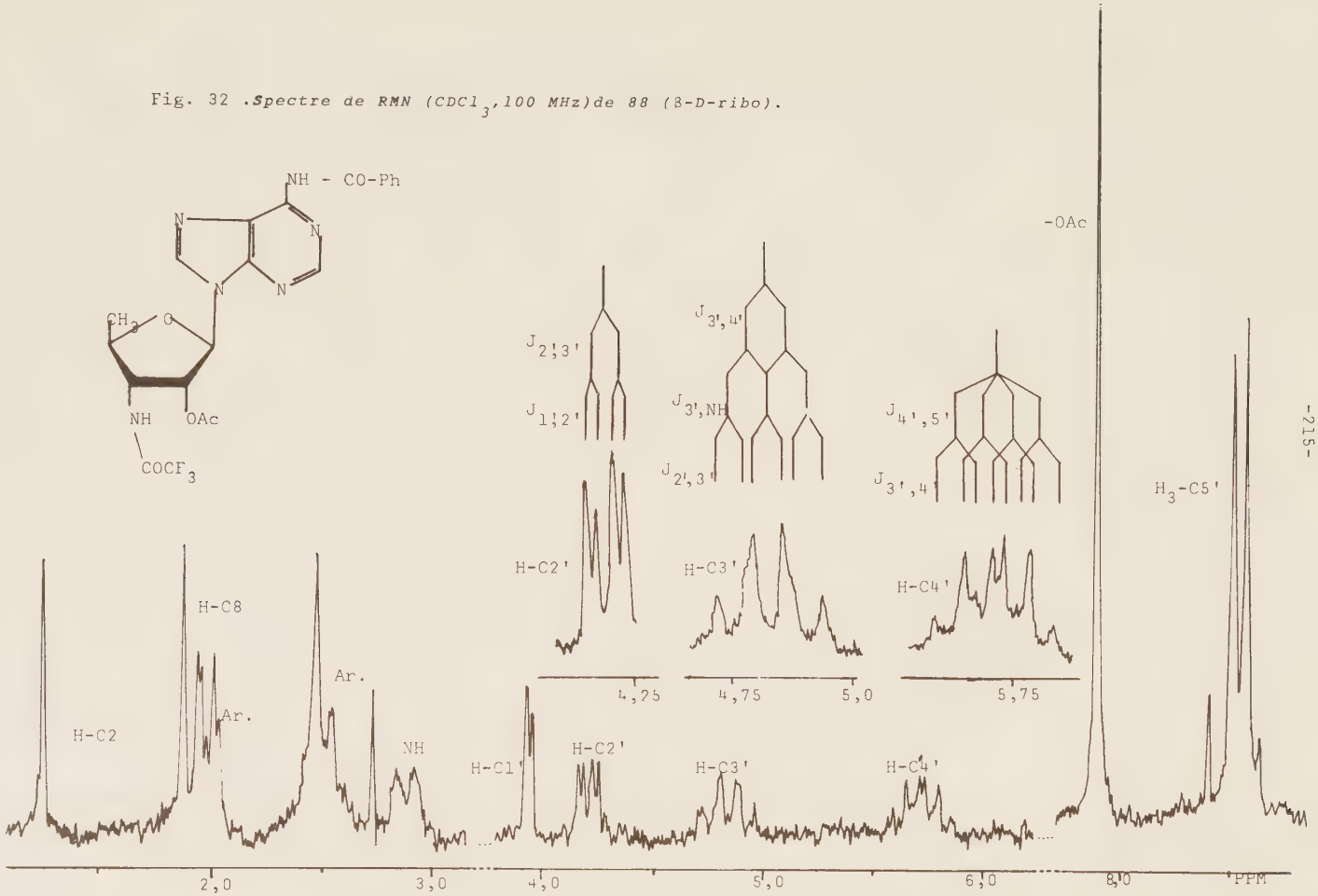
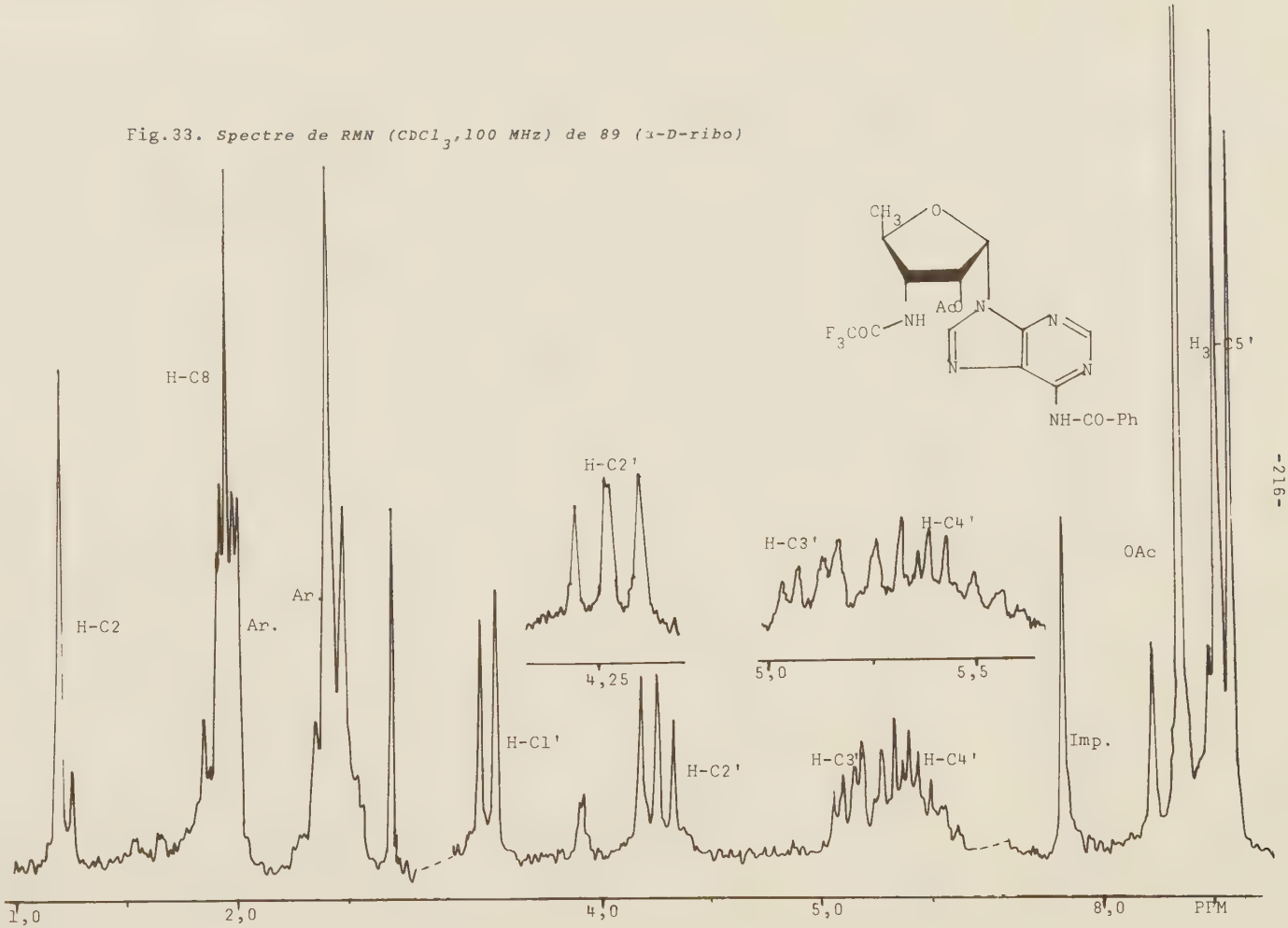


Fig.33. *Spectre de RMN ($CDCl_3$,100 MHz) de 89 (α-D-ribo)*



Baker{273}remarqua,d'autre part,que cette anomérisation,facile avec la benzamido-6-purine,ne se produit pas avec toutes les purines: ainsi il isola les nucléosides α et β obtenus par condensation d'un sucre avec la méthylmercapto-2-diméthylamino-6-purine{14,28}et prouva qu'aucun des deux anomères ne subitd'anomérisationsous l'action de $TiCl_4$ {273} .Il est donc possible,en utilisant certaines purines substituées,d'éviter l'anomérisation.

Le traitement du mélange des sucres acétylés 84 et 85 par de la chloromercuri-N-benzoyladénine{272,301-302}en présence de $TiCl_4$ conduit,après chromatographie préparative,à un mélange de 90 et 91 avec un bon rendement (48,5%).Plusieures recristallisations successives fournissent 90 dont le spectre de RMN ($CDCl_3$,60 MHz) ne révèle plus la présence de son anomère α (91).L'attribution de la configuration β au produit 90 a été faite sur la base de la valeur de $J_{1',2'}$ par RMN ($J_{1',2'} \simeq$ 0-2,5 Hz) et de celle de l'$\{\alpha\}_D$ ($\{\alpha\}_D$:-6,1°).

Pour avoir une configuration se rapprochant de celle de l'aminonucléoside de la puromycine,nous avons synthétisé les énantiomères *D* de 90 et 91 (92 et 93) à partir d'un mélange des énantiomères de 84 et 85 préparés selon les méthodes vues sous II.2. et III.1.

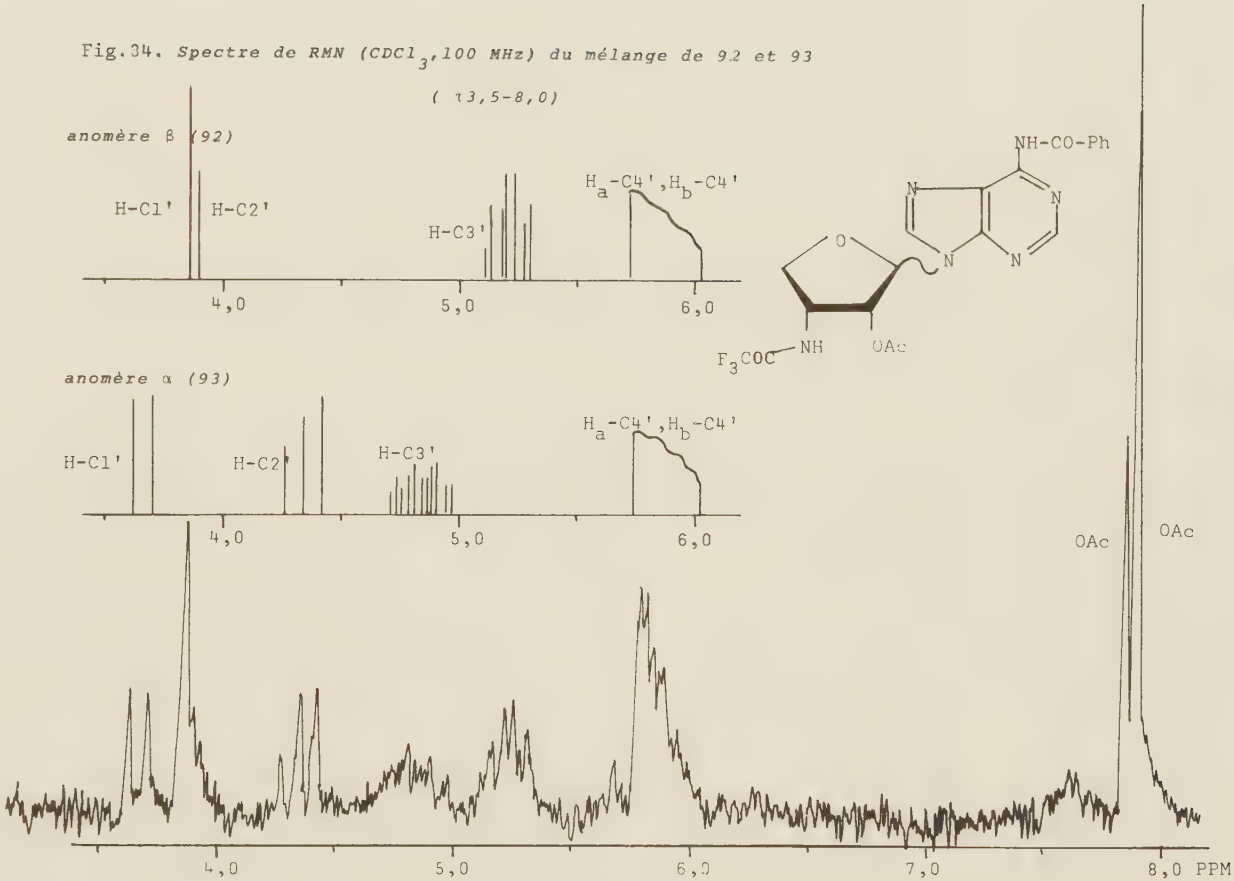
Nous obtenons,avec un rendement comparable à celui obtenu ci-dessus après chromatographie préparative (47%),un mélange des nucléosides 92 et 93.Le spectre de RMN ($CDCl_3$,100 MHz) révèle que le rapport 92:93 est de 60:40 (voir figure 34 page suivante).

Les attributions de configurations ont été faites par comparaison avec le spectre de l'anomère β,isolé pur, de l'énantiomère *L-érythro* et par l'observation des constantes de couplage $J_{1',2'}$ (anomère β : $J_{1',2'}$ =0-2,5 Hz; anomère α :$J_{1',2'}$=7,0 Hz).

De la valeur de l'$\{\alpha\}_D$ obtenue pour l'énantiomère β-L-*érythro* et de celle de l'$\{\alpha\}_D$ du mélange 92 et 93 nous pouvons tirer que l'$\{\alpha\}_D$ de l'anomère α vaut environ +131°.

Fig.34. *Spectre de RMN ($CDCl_3$,100 MHz) du mélange de 92 et 93*

(τ3,5-8,0)



III.1.4.2. Etude de la configuration et de la conformation privilégiée des aminonucléosides à groupements hydroxyles et amino bloqués

Baker{273}a observé que les énantiomères α ont un point de fusion plus élevé que les énantiomères β .Bien que les différences ne soient pas très importantes,les valeurs mesurées,par exemple avec les nucléosides de configuration *ribo* ,confirment cette hypothèse(anomère β : 110,7-112,6° ; anomère α : 113,3-115,4°).

En ce qui concerne les $\{\alpha\}_D$,il existe une loi{308-309}appelée loi de *Hudson* ,qui indique que les anomères α ont un $\{\alpha\}_D$ plus élevé que les anomères β .*Martinez et coll*{310}relevèrent les rotations optiques de tous les pento-furannosyl-adénines.

Tableau 27. *Pouvoirs rotatoires des pento-furannosyl-adénines.*

Pentose	Anomère	$\{\alpha\}_D$(degré)	Référence
ribose	α	+ 24	{311}
	β	- 65,5	{272}
arabinose	α	+ 69	{312}
	β	- 5	{313}
xylose	α	- 2	{310}
	β	- 36	{310}
lyxose	α	+ 94	{314}
	β	- 21	{315}

Nos résultats sont conformes à la loi de *Hudson*{308}.

Tableau 28 .*Pouvoirs rotatoires de nos amino-nucléosides de configuration* D-ribo *et* D-érythro.

Anomère	$\{\alpha\}_D$
Configuration *ribo*	
α	+ 176°
β	+ 30,6°
Configuration *érythro*	
α	+ 131°
β *(β-L-érythro)*	+ 6,1°(- 6,1°)

Les spectres UV de tous nos nucléosides présentent un maximum à 280-281 mμ .Cela indique{316-318} que la base est bien substituée en 9 et non en 7.En effet,*Baker*{317},synthétisant des dérivés alkyles-7 et 9-diméthylamino-6-purines,prouva par UV qu'à un pH de 7,0 les purines substituées en 9 présentaient un maximum entre 275 et 278 mμ alors que celles substituées en 7 absorbaient vers 295 mμ .

Clark et coll.{319}montrèrent que les spectres d'absorption des bases puriques et pyrimidiques présentent trois à quatre bandes entre 180 et 300 mμ correspondant à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et une bande entre 290 -300 mμ correspondant à une transition $n \rightarrow \pi^*$.

Les bandes observées à 280 mμ ,ainsi que l'épaulement à 260 mμ résultent donc vraisemblablement de transitions $\pi \rightarrow \pi^*$.

Les spectres de RMN permettent de déterminer la conformation du cycle furannique et de la base par rapport au sucre et,dans certains cas,de prouver la configuration anomérique.Nous allons tout d'abord rappeler (voir tableaux 29 et 30) les déplacements chimiques des protons des nucléosides que nous avons obtenus ainsi que les constantes de couplage.

Tableau 29. *Déplacements chimiques (τ) des protons des aminonucléosides synthétisés.*

Configuration	H-C1	H-C2	H-C3	H-C4	H_3-C5	CH_3CO
α-*lyxo*	3,81	3,60	∿4,90	5,58	8,71	7,94
α-*arabino*	4,19	4,54	5,26	∿4,90	8,68	7,86
β-*ribo*	3,93	4,19	4,83	5,72	8,53	7,90
α-*ribo*	3,51	4,28	5,18	5,43	8,57	8,37
				H_a-C4	H_b-C4	
β-*érythro*	3,80-3,95		5,22	5,75-6,0		7,89
α-*érythro*	3,66	4,34	4,85	5,75-6,0		7,84

Tableau 30. *Constantes de couplage(Hz) observées.*

Configuration	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$
α-*lyxo*	4,3	5,5	∿6,5	6,5
α-*arabino*	2,1	0	3,5	6,2
β-*ribo*	2,3	6,5	8,6	6,0
α-*ribo*	7,0	8,0	10,5	6,5
			$J_{3',4'a}$	$J_{3',4'b}$
β-*érythro*	0-2,5	∿6,5	-	-
α-*érythro*	7,0	7,0	-	-

a) configuration anomérique

A priori {320} on devrait pouvoir tabler sur les déplacements chimiques de H-C1' car dans un anomère il est près du substituant en C-2' alors que dans l'autre il en est éloigné.

En fait nous constatons (voir tableau 29) que H-C1' est plus déblindé lorsque les protons H-C1' et H-C2' sont endisposition *cis*. *Nishimura et Shimizu* {320} ont relevé que ce phénomène est général et basent leurs attributions de configuration sur la comparaison des déplacements chimiques des protons H-C1' des deux anomères.

L'application de cette méthode est limitée par le fait qu'elle requiert la présence des deux anomères.

De nombreux auteurs étudièrent l'influence de la configuration en C-1' sur la valeur de $J_{1',2'}$ {321-324}.

Depuis des modèles moléculaires, *Jardetsky* {321,323} montra que dans un cycle furannosique les angles dièdres $\phi_{1',2'}$ entre les plans H-C2'-C1' et C2'-C1'-H peuvent varier dans les anomères α (*cis* H-C1'-C2'-H) entre 0° (planaire) et 45° (maximum) et dans les anomères β (*trans* H-C1'-C2'-H) de 120° (planaire) à un minimum de 75° et un maximum de 165°.

Si on utilise l'équation de *Karplus* avec les valeurs J_o d'*Abraham* {246} les constantes de couplages correspondantes calculées sont : $J_{1',2'}$ = 9,0-4,3 Hz pour des angles de 0° à 45° et $J_{1',2'}$ =0,34,2,3, 9,4 Hz pour des angles de 75°,120°,165°.

Si la constante $J_{1',2'}$ est plus faible que 4,3 Hz ,les valeurs possibles de l'angle $\phi_{1',2'}$ sont comprises entre 45° et 132° et seul l'anomère β peut les présenter.

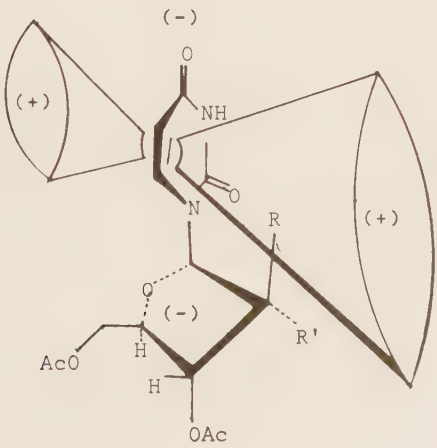
Par contre, si la constante $J_{1',2'}$ est supérieure ou égale à 4,3 Hz il n'est plus possible de déterminer la configuration anomérique à moins d'être en présence des deux anomères.

Pour nos composés de configuration *ribo* et *érythro* ,l'attribution de la configuration est facilitée par le fait que nous avons les deux anomères et que celui qui présente H-C1' et H-C2' en disposition *trans* a une valeur $J_{1',2'}$ nettement inférieure à 4,3 Hz. En

ce qui concerne les produits de configuration *lyxo* et *arabino*,leur faible constante de couplage $J_{1',2'}$ et le fait qu'il est,pour des raisons stériques,difficile d' imaginer la fixation de la base sur laface la plus encombrée,nous permettent de leur assigner la configuration dans laquelle H-C1' et H-C2' sont en disposition *trans*.

Cushley et coll{325}proposèrent une méthode générale pour la détermination de la configuration anomérique des nucléosides pyrimidiques basée sur l'effet anisotropique de la double liaison 5,6 de l'aglycone sur le signal de résonance du groupe acétoxy en C-2'.

Fig. 35. *Représentation schématique de l'anisotropie de la base.*



Dans le cas de nucléosides pyrimidiques à sucres furannosiques acétylés,la saturation de la double liaison 5,6 produit un déplacement paramagnétique dans le signal de résonance du groupement acé-

tyle en C-2' quand H-C1' et H-C2' sont en *cis*.

Quand H-C1' et H-C2' sont en *trans* ,l'hydrogénation de la double liaison 5,6 ne provoque pas des déplacements importants de l'acétoxy en C-2'.

Lors de recherches ultérieures{326},*Cuschley et coll.*démontrèrent que la double liaison 7,8 des purines peut jouer le même rôle que la double liaison 5,6 des pyrimidines.L'emploi de cette méthode avec les purines est limité par la difficulté qu'il y a de réduire la double liaison 7,8 et d'éliminer ainsi son effet anisotropique.

b) <u>conformation du sucre</u>

Suivant les constantes de couplage on peut connaître les angles entre les protons et estimer une conformation pour le sucre.

La plupart des auteurs étudièrent la conformation du ribose dans les nucléosides.

Le travail de *Jardetzky*{322}est,à cet effet,le plus complet.Se basant sur les spectres de nombreux nucléosides il constata que la constante $J_{1',2'}$(H-C1' et H-C2' en *trans*) varie si on a un ribonucléoside pyrimidique ($J_{1',2'}$= 2-3 Hz),purique ($J_{1',2'}$=5-7 Hz) ou un ribonucléotide ($J_{1',2'}$= 4,5 Hz).Prenant comme base qu'il est impossible d'avoir un cycle plan,d'une part parce que deux groupements fixés sur des carbones voisins ne peuvent être éclipsés et que,d'autre part,la distance mesurée entre les oxygènes en C-2' et en C-3' est trop faible(2,6 Å alors que les rayons de *Van der Waals* des oxygènes sont de 1,4 Å),il proposa que soit C-2',soit C-3',soit les deux carbones sont hors du plan.

Si l'on admet qu'un seul carbone est hors du plan,nous avons une forme enveloppe et il est possible,d'après la valeur de $J_{1',2'}$ d'en déterminer la nature.

voir tableau 31 page suivante.

Tableau 31. *Relations entre la conformation(enveloppe) et la constante* $J_{1',2'}$.

Conformation	Angle H-C1'-H-C2'	Orientation H-C1'	Orientation H-C2'	Constante (Hz) $J_{1',2'}$
^2E	150°	Axial	Axial	6,9
E_3	140°	Axial	Axial	5,4
^3E	115°	Equatorial	Equatorial	1,7
E_2	105°	Equatorial	Equatorial	0,05

Si l'on admet que les deux carbones sont hors du plan,nous aurons les formes $^2T_3$ ou $^3T_2$ dont les valeurs de $J_{1',2'}$ sont intermédiaires respectivement entre celles de ^2E et E_3,ou celles de ^3E et E_2.

Jardetzky démontra que les ribonucléosides pyrimidiques adoptent de préférence les conformations ^3E ou E_2 et les ribonucléosides puriques les conformations ^2E ou E_3.

Ces différences de conformations sont également confirmées par la valeur des $\{\alpha\}_D$ (-20°- -60° pour les purines et 0°- +50° pour les pyrimidines)

En ce qui concerne notre dérivé où le sucre est de configuration *ribo* avec H-C1' et H-C2' en disposition *trans*,nous observons une constante de couplage $J_{1',2'}$ de 2,3 Hz et un $\{\alpha\}_D$ de + 30,6°.Il semble donc que la conformation du pentose est différente de celle de la plupart des autres dérivés de purines connus et ressemble plutôt à celle trouvée dans les ribonucléosides pyrimidiques.

O.Jardetzky{15},étudiant le spectre de la puromycine,constata que la constante $J_{1',2'}$ est de 2,5 Hz et proposa la conformation ^3E.

Il semble que la présence en C-3' d'un groupement amino amène un changement de conformation.

Il n'existe,à notre connaissance,que peu de travaux sur les conformations des nucléosides contenant un sucre autre que le ribose.

Pour éclaicir le problème,nous pouvons calculer les angles auxquels correspondent les constantes mesurées (d'après *Abraham* {246})

Tableau 32. *Rapport entre les angles et les constantes mesurées dans les aminonucléosides.*

Configuration	$J_{1',2'}$	ϕ H-C1'-H-C2'	$J_{2',3'}$	ϕ H-C2'-H-C3'	$J_{3',4'}$	ϕ H-C3'-H-
α-*lyxo*	4,3	131°	5,5	40°	∿ 6,5	39°
α-*arabino*	2,1	119°	0	85-95°	3,5	127°
β-*ribo*	2,3	120°	6,5	39°	8,6	158°
α-*ribo*	7,0	31°	8,0	19°	10,5	180°
β-*érythro*	0-2,5	85-120°	∿6,5	39°	-	-
α-*érythro*	7,0	31°	7,0	28°	-	-

Grâce aux modèles moléculaires,nous pouvons tenter d'attribuer des conformations répondant aux valeurs des angles observés.

Pour le nucléoside α-*L-lyxo* ce sont les conformations $^2T_3 \rightleftarrows E_3 \rightleftarrows {}^4T_3$ qui répondent le mieux aux constantes mesurées.

Pour celui de configuration α-*L-arabino* les conformations les plus probables sont $^3T_2 \rightleftarrows {}^3E$.

Nous avons déjà considéré le problème du nucléoside de configuration β-*ribo* ci-dessus; quant à son anomère α,il semble préférer une

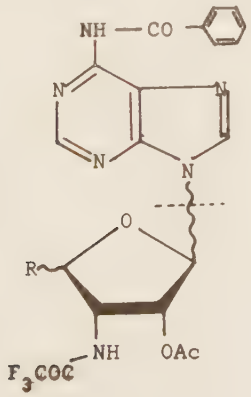
conformation où C-3' est nettement hors du plan et où l'angle dièdre entre H-C3' et H-C4' avoisine 180° :la conformation privilégiée semble être ^3E comme pour son anomère.

En ce qui concerne les produits de configuration *érythro* le fait que nous n'ayons pas pu mesurer les constantes $J_{3,4a}$ et $J_{3,4b}$ rend l'attribution d'une conformation malaisée.

Nous avons cependant déjà remarqué que les produits de configuration *érythro* adoptent souvent la même conformation que ceux de configuration *ribo*.

Au vu des résultats que nous avons,il n'est pas possible de déterminer la position de la base par rapport au sucre.Des mesures d'effet *Overhauser* permettraient de savoir si,en solution dans le $CDCl_3$,ces nucléosides sont sous forme *syn* ou *anti*.

Les spectres de masse des divers aminonucléosides (voir figures 36,37,38 et 39 pages suivantes) prouvent la masse moléculaire des produits obtenus.



N-benzoyladénine m/e 238

Sucre	R=CH_3	m/e	254
	R=H	m/e	240

M^+	R=CH_3	m/e	492
	R=H	m/e	478

Fig.36. *Spectre de masse de 88 .*

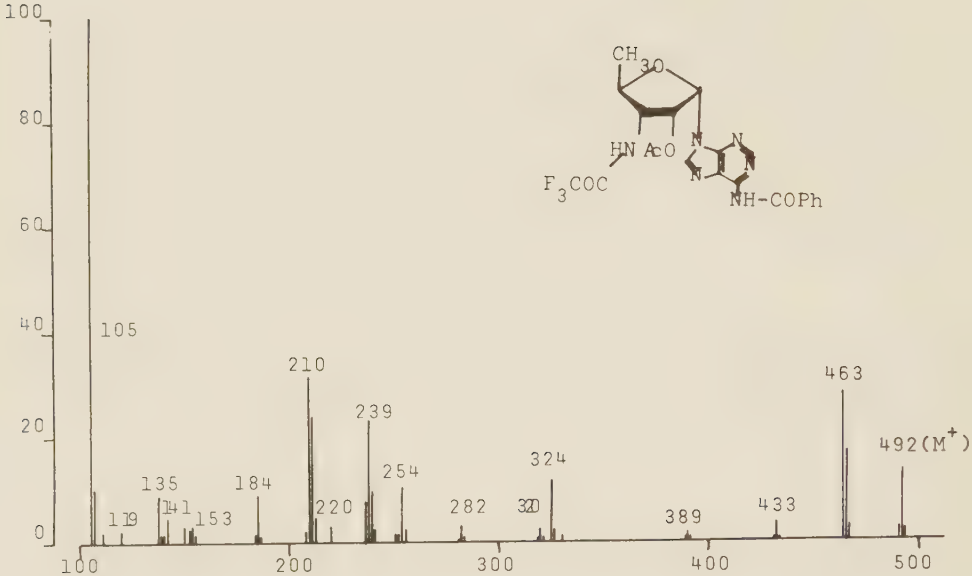


Fig.37. *Spectre de masse de 89.*

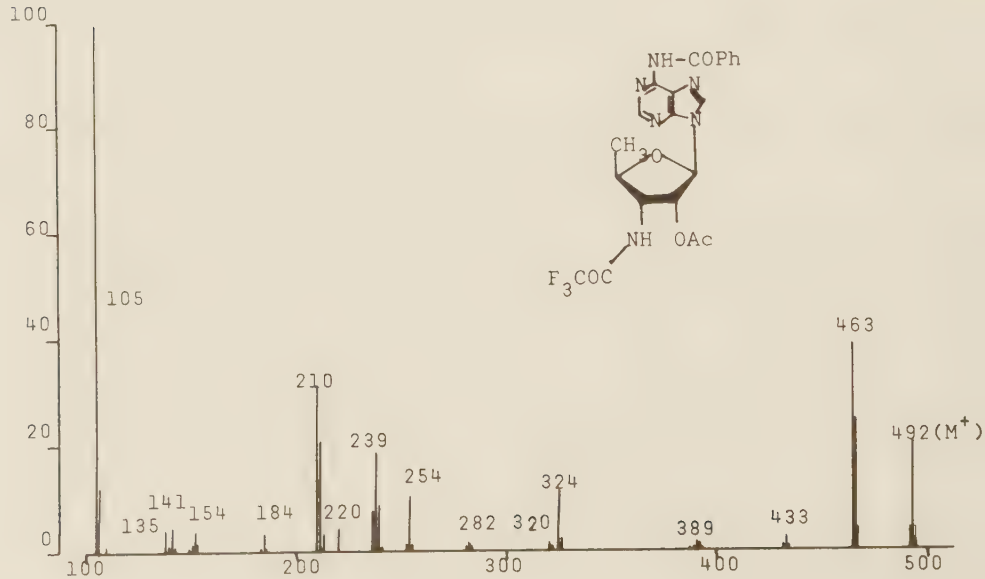


Fig.38. *Spectre de masse de 86 + 87.*

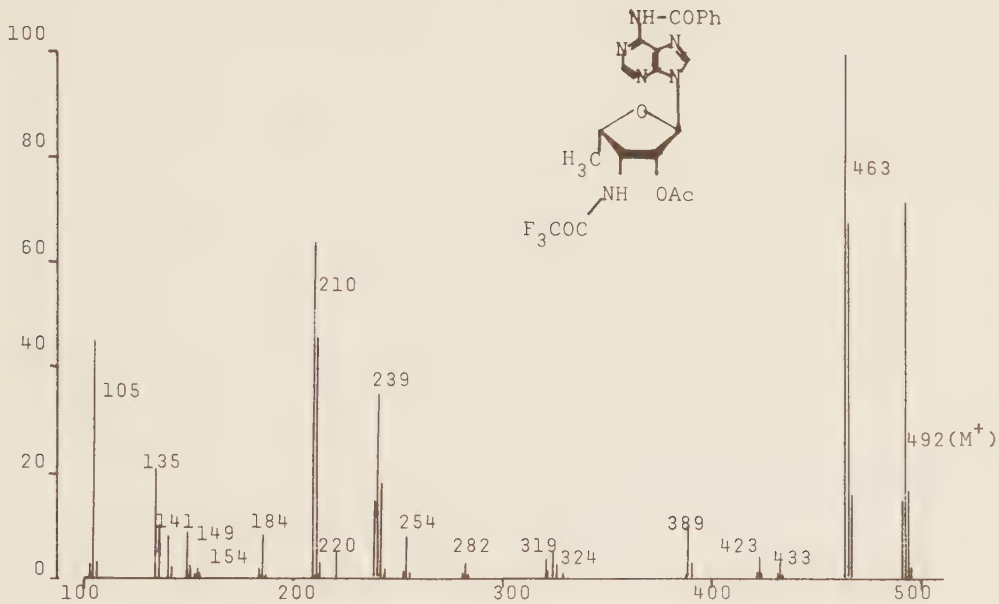
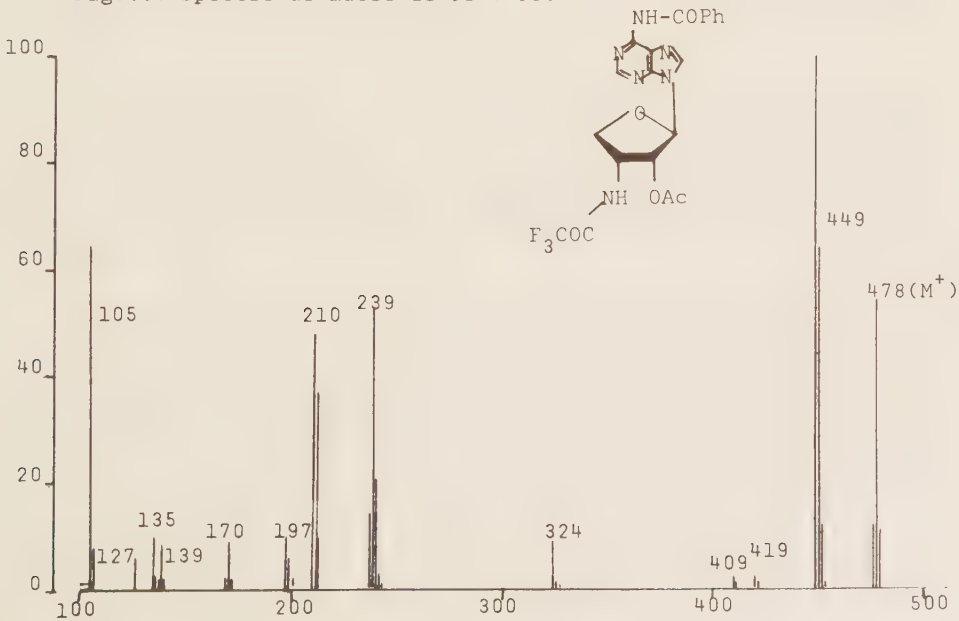


Fig.39. *Spectre de masse de 92 + 93.*



Dans chaque cas nous constatons la présence du pic moléculaire.

En ce qui concerne les produits de configuration *ribo* l'anomère α présente un pic moléculaire plus intense que l'anomère β ,ce qui correspond aux renseignements trouvés dans la littérature{327}.Chaque spectre présente un pic correspondant à la scission nucléosidique (m/e 254 et 239 pour les composés où R=CH_3 , m/e 239 pour celui où R=H){328}.

Dans chaque spectre on retrouve des pics à M^+ -29 (m/e 463 ou 449) et à Base +H-29 (m/e 210). La perte d'une masse de 29 correspond au départ de CHO("peak matching").

Le pic(très important) à m/e 105 correspond au fragment classique $O{\equiv}\overset{+}{C}$-Ph .

Ce départ permet d'expliquer les pics (de faible intensité) à m/e 388 ou 389 (M^+ -104 ou M^+ -103) pour les corps où R=CH_3 et celui à m/e 135 (Base +2H-105) pour celui où R=H.

Le pic à m/e 433, pour les composés où R=CH_3 résulte du départ d'un acétyle (M^+ -59).

Le départ des groupements NH-$COCF_3$ ou NH_2-$COCF_3$ se manifestent par les pics à m/e 141 (sucre -113,pour les corps où R=CH_3) et à m/e 127 (sucre -113,pour le composé où R=H).

Indiquons,enfin,que nous n'avons effectué ni ORD,ni spectre de diffraction des rayons X.Ces deux méthodes pourraient donner des indications précieuses notamment vérifier la configuration anomérique et renseigner sur la conformation de toute la molécule à l'état cristallin.

III.1.4.3. Préparation des aminonucléosides à partir de leurs dérivés acylés.

Les N- et O-désacylations ont été effectuées simultanément par méthanolyse alcaline.Comme nous le décrivons en détail ci-dessous, les structures des aminonucléosides obtenus ont été établies par

spectroscopie.Certains de ces composés se sont avérés extrêmement hygroscopiques,ce qui a rendu impossible l'obtention d'analyses élémentaires correctes,la pesée précise de l'échantillon ne pouvant être réalisée.

Par action de méthanolate de sodium en milieu méthanolique sur le mélange de 86 et 87(59:41) durant 1 heure à reflux,nous obtenons, après neutralisation(CH_3COOH) et évaporation, un solide brun(76%). Afin de le purifier nous formons le picrate par adjonction d'une quantité stoechiométrique d'acide picrique dans du méthanol.Le sel obtenu est recristallisé dans du méthanol.La dépicratisation se fait par adjonction de *Dowex 2*(sous forme CO_3^{-2})en milieu aqueux. Nous obtenons un produit jaune(49%) qui est recristallisé dans le mélange $MeOH-H_2O$.

Cette méthode de purification est celle qui a donné les meilleurs résultats.Malheureusement elle ne permet pas de séparer 94 et 95 et le produit que nous obtenons est un mélange.Des essais de séparation par chromatographie sur papier(eau saturée de n-butanol), par électrophorèse et par passage sur colonne de *Dowex 1*(technique de *Dekker*(329))ont été tentés en vain.

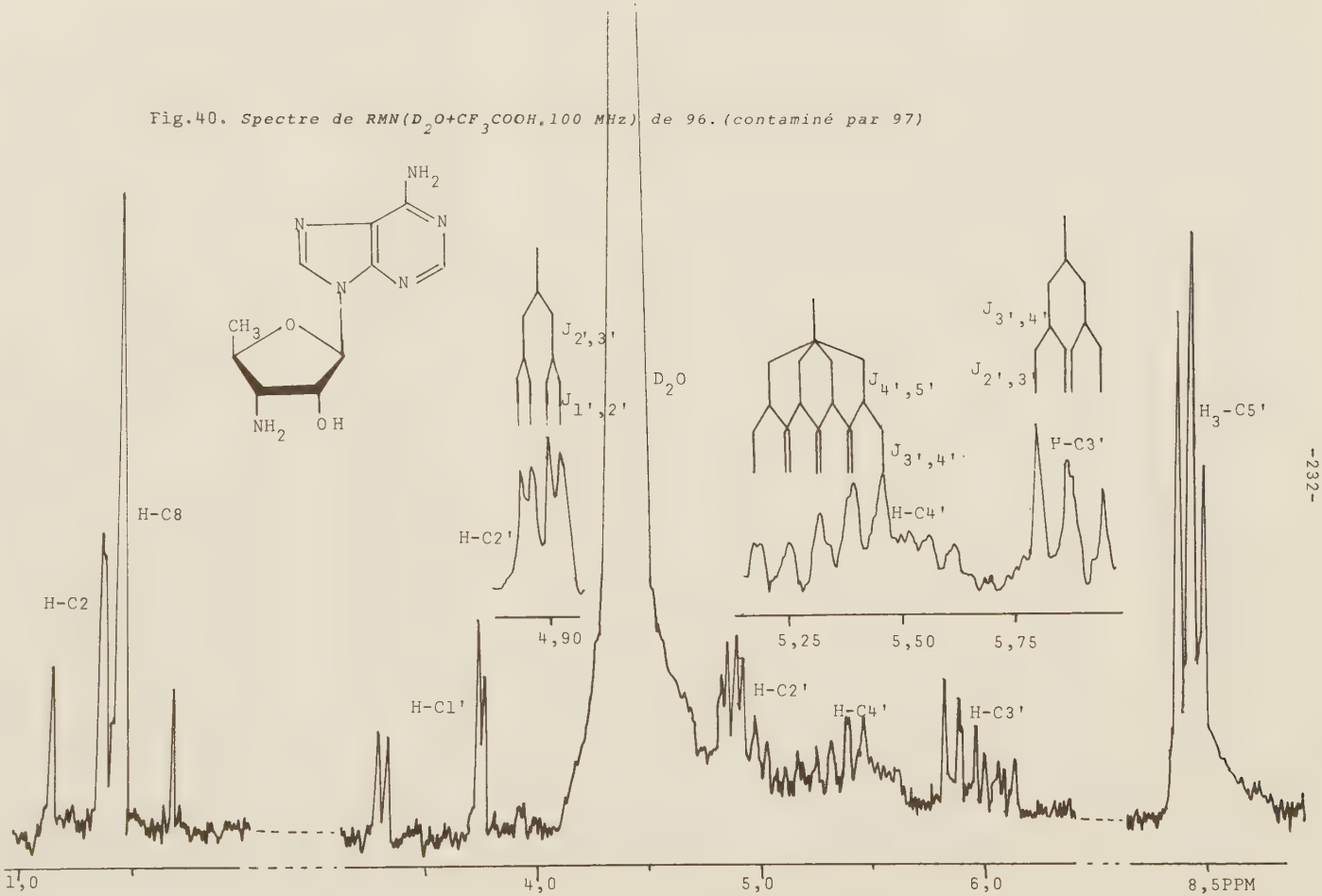
Ce produit est très hygroscopique et devient rapidement pâteux lorsqu'on l'expose à l'air.

Le traitement de 88(contaminé par 28% de 89) par du méthanolate de sodium en milieu méthanolique conduit avec un bon rendement(79%) à un solide brun que l'on purifie par formation du picrate;nous obtenons ainsi un mélange de l'anomère β 96(75%) et de l'anomère α 97(25%) (RMN).

La preuve de la configuration au niveau du carbone C-1' est apportée d'une part par la valeur de $J_{1',2'}$($J_{1',2'}$=2,5 Hz,RMN(D_2O+ CF_3COOH,100 MHz),voir figure 40) et,d'autre part,par celle de l'$\{\ala\}_D$ ($\{\alpha\}_D^{21}$ = -35,3°).

Ce produit est très hygroscopique et l'analyse élémentaire ne donne pas des résultats reproductibles.

Fig.40. *Spectre de RMN(D_2O+CF_3COOH,100 MHz) de 96.(contaminé par 97)*



Le traitement de 89(contaminé par 30% de son anomère β 88)selon le même mode opératoire que ci-dessus conduit après purification et recristallisation à un mélange(34,5%) de l'anomère α 97(72%) et de l'anomère β 96(28%)(RMN).

Les valeurs de $J_{1',2'}$($J_{1',2'}$=4,6 Hz,RMN(D_2O+CF_3COOH,100 MHz),voir figure 41) et de l'$\{\alpha\}_D$($\{\alpha\}_D^{21}$=+ 19,5°)confirme l'attribution de configuration.

Par action de méthanolate de sodium en milieu méthanolique sur 90(exempt de 91) nous obtenons après purification(picrate) et recristallisation(MeOH-H_2O) 98(49%).Un traitement similaire du mélange 92 +93(qui sont dans un rapport 60:40)conduit à 99+100(54:46(RMN)) avec un rendement de 44%.

Les attributions de configuration ont été faites sur la base des valeurs observées pour les constantes de couplage $J_{1',2'}$(anomère β-*érythro*:$J_{1',2'}$=3,0-3,4 Hz; anomère α-*érythro*: $J_{1',2'}$=5,3 Hz; RMN (D_2O+CF_3COOH,100 MHz) voir figures 42 et 43) et de celles obtenues pour les$\{\alpha\}_D$ (anomère β-*D-érythro*:$\{\alpha\}_D^{21}$= -83,5°; anomère α-*D-érythro*:$\{\alpha\}_D^{21}$= +78°).

Dans le cas des séries de configuration *D-ribo* et *D-érythro* nous avons en vain tenté de séparer les anomères selon la technique de *Dekker*{329} sur colonne de *Dowex 2*(sous forme CO_3^{-2}).Nous n'avons pu,faute de temps,utiliser la méthode assez prometteuse,mise au point par *Baker*{273},qui consiste à fixer le nucléoside sur une résine acide(*Dowex 50*),à laver cette résine par le mélange eau-méthanol 1:1 afin d'éliminer les impuretés organiques,puis à l'éluer avec une solution 2N d'ammoniaque dans le mélange MeOH-H_2O 1:1 .

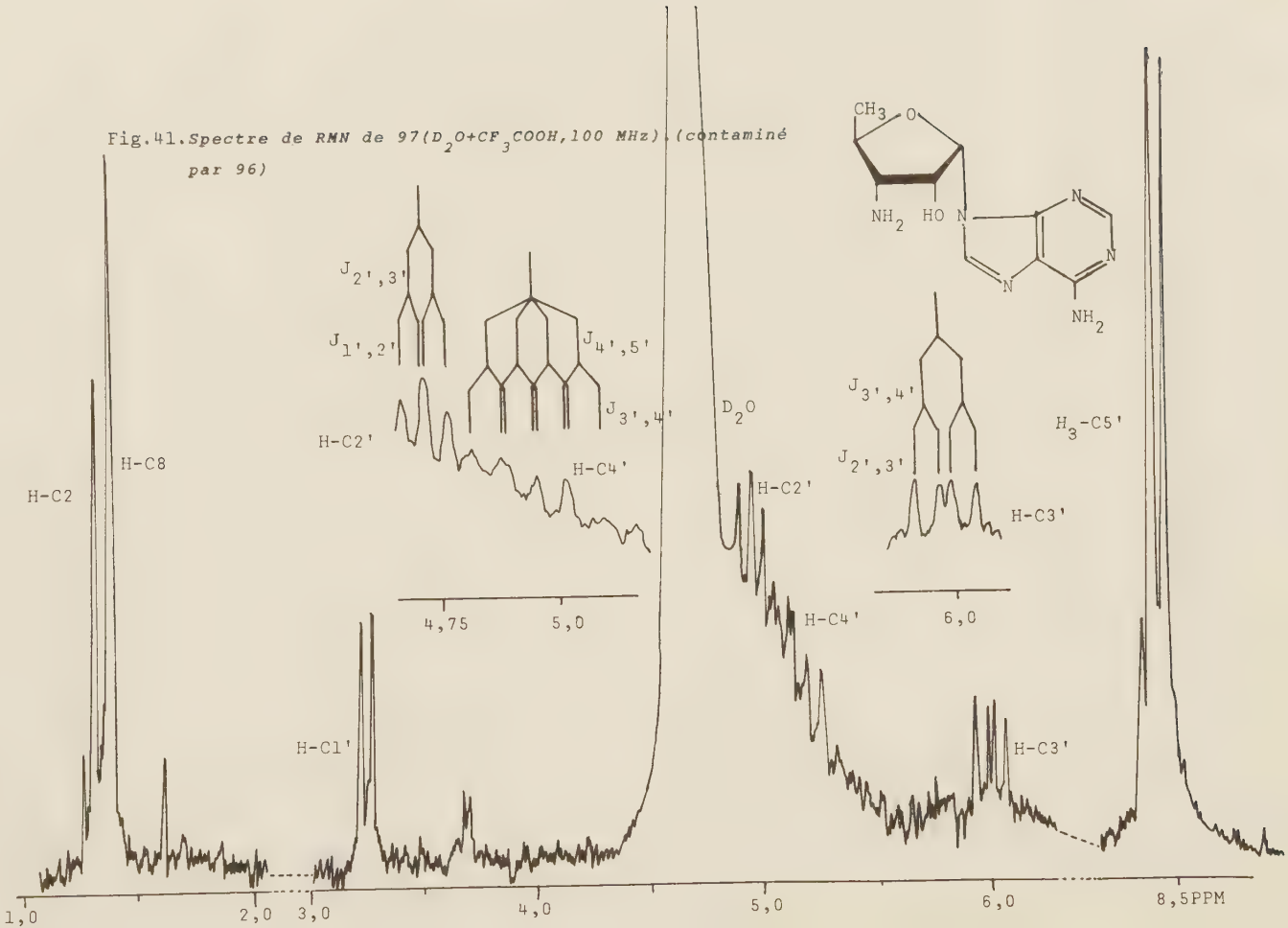


Fig.41. *Spectre de RMN de 97(D_2O+CF_3COOH,100 MHz),(contaminé par 96)*

Fig.42. *Spectre de RMN(D_2O+CF_3COOH,100 MHz) de 98.*

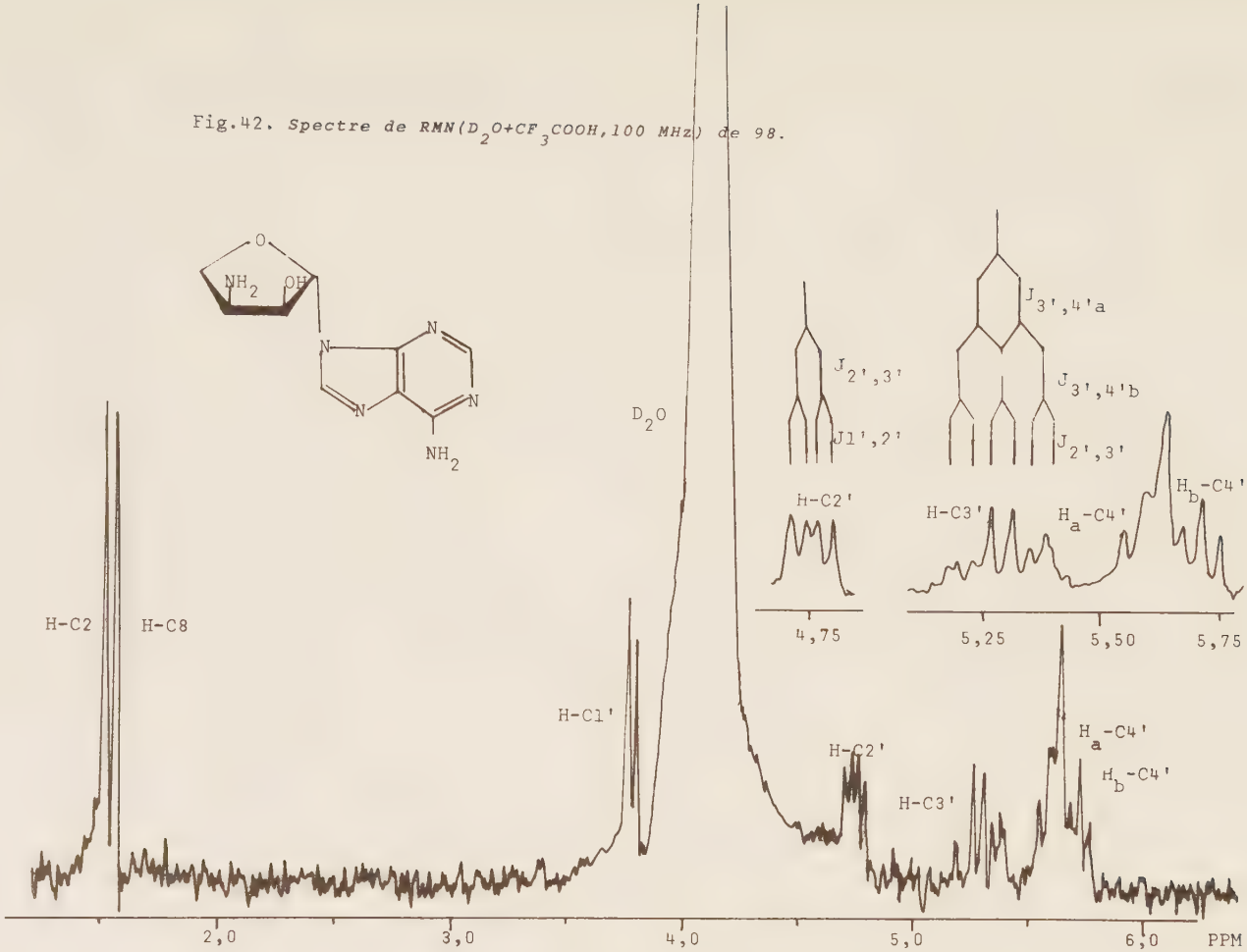
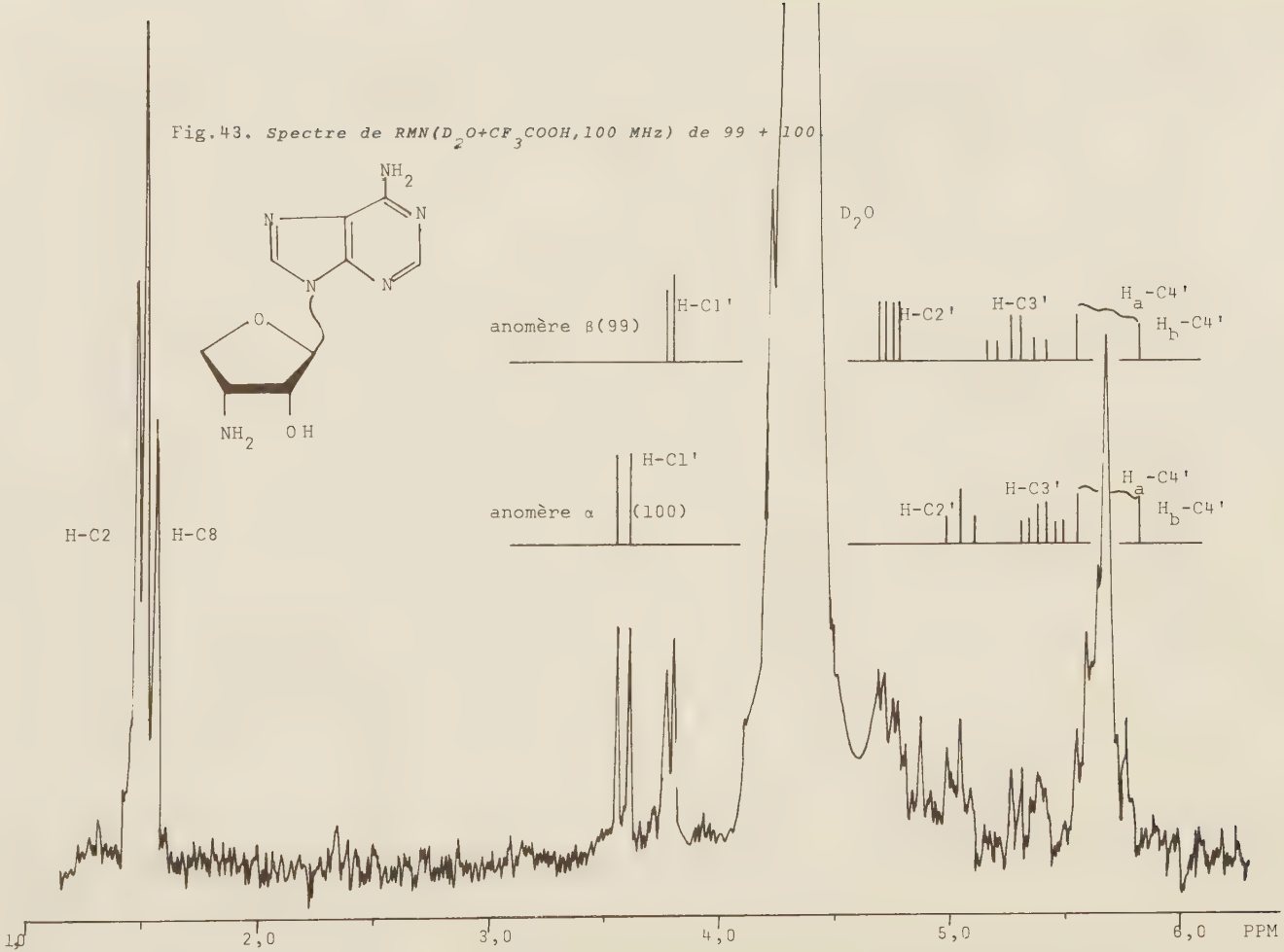


Fig.43. *Spectre de RMN(D_2O+CF_3COOH,100 MHz) de 99 + 100*



III.1.4.4. Etude de la configuration et de la conformation des aminonucléosides 94-100.

Tous ces composés sont hygroscopiques;aussi les valeurs que nous donnons ont été obtenues sur des produits desséchés une nuit à 40° sous vide poussé(5.10^{-2} *Torr*).

Les $\{\alpha\}_D$ de nos aminonucléosides ont été déterminés sur des anomères séparés ou sur deux mélanges différents,de composition connue, des deux anomères.Leurs valeurs sont en accord avec la loi de *Hudson* {308-309}puisque,pour les séries *D* ,les anomères α ont un $\{\alpha\}_D$ plus élevé que celui des anomères β correspondants.

Tableau 33. *Pouvoirs rotatoires des aminonucléosides 96-100* .

Anomère	$\{\alpha\}_D$
Configuration *D-ribo*	
α(97)	+ 19,5°
β(96)	- 35,3°
Configuration *D-érythro*	
α(100)	+ 78°
β(99)(β-*L-érythro*(98))	- 83,5° (+ 83,5°)

Nous pouvons,d'autre part,observer que les valeurs obtenues pour les produits de configuration α et β-*D-ribo* sont respectivement comparables à celles des α et β-D-ribofurannosyl-adénines(voir tableau p. 219).

Les spectres UV de tous nos nucléosides présentent un maximum d'absorption à λ 260 nm,ce qui prouve que le sucre est bien fixé sur le N-9 de l'adénine{316-318}.Cette bande correspond à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ {319}.

Tableau 34. *Maximums et coefficients d'absorption des aminonucléosides 94-100 .*

Composé	λ_{max}(nm)	ε	Solvant
94 + 95	260	8400	H_2O
96	260	13030	H_2O
	258	13500	tampon phosphate pH 7,5
97	260	9360	H_2O
98	260	12570	H_2O
99 + 100	260	14940	H_2O
	259	17900	tampon phosphate pH 7,5

Les spectres de RMN nous permettent de vérifier la configuration au niveau de C-1' et de déterminer la conformation du cycle furannique.Nous allons d'abord rappeler(voir tableaux 35 et 36)les déplacements chimiques des protons glucidiques des nucléosides ainsi que leurs constantes de couplage(D_2O+ CF_3COOH).

Nous préférons étudier les spectres faits dans D_2O additionnée de CF_3COOH car dans ces conditions les signaux sont plus visibles et l'interprétation du spectre facilitée.Il convient toutefois de relever les faits suivants:

- l'acidification du milieu amène des changements dans les déplacements chimiques des protons{330}mais ne modifie que peu les valeurs des constantes de couplage.
- sous l'action de CF_3COOH nous formons les sels(trifluoroacétates) de nos aminonucléosides; aussi,les conformations que nous proposons sont en réalité celles des aminonucléosides diprotonés.

Tableau 35. *Déplacements chimiques(τ) des protons glucidiques des aminonucléosides 96-100(solvant: D_2O + CF_3COOH).*

Configuration	H-C1'	H-C2'	H-C3'	H-C4'	$H_{\bar{3}}C5'$
β-*D-ribo*	3,74	4,86	5,89	5,45	8,38
α-*D-ribo*	3,22	4,96	6,03	5,22	8,34
	H-C1'	H-C2'	H-C3'	H_a-C4'	H_b-C4'
β-*L-érythro*	3,78	4,74	5,28	5,50-5,80	
β-*D-érythro*	3,78	4,76	5,28	5,50-5,80	
α-*D-érythro*	3,58	5,04	5,40	5,50-5,80	

Tableau 36. *Constantes de couplage(Hz) observées dans les aminonucléosides 96-100 (solvant: D_2O+ CF_3COOH).*

Configuration	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$
β-*D-ribo*	2,5	6,4	7,0	6,5
α-*D-ribo*	4,6	5,6	8,8	6,5
			$J_{3',4'a}$	$J_{3',4'b}$
β-*L-érythro*	3,4	5,6	8,3	8,3
β-*D-érythro*	3,4	6,1	8,5	8,5
α-*D-érythro*	5,3	5,5	-	-

Si nous considérons les tableaux 35 et 36 nous pouvons constater que l'attribution des configurations au niveau de C-1' est facile: en effet,dans chaque série (*ribo* et *érythro*)l'un des composés présente une constante de couplage plus faible que 4,3 Hz,ce qui implique une configuration où H-C1' et H-C2' sont en *trans*.

D'autre part,ces attributions sont confirmées par l'observation

(cf{320})que H-C1' est plus déblindé dans l'anomère pour lequel nous proposons une configuration telle que les protons H-C1' et H-C2' soient en disposition *cis*.

En ce qui concerne les conformations privilégiées de ces aminonucléosides nous pouvons faire quelques remarques :

- si nous comparons l'aminonucléoside 96 (β-*D-ribo*)au composé de même configuration dont les hydroxyles et le groupement amino sont bloqués(88),nous voyons une grande similitude entre les constantes de couplage: en effet,seul $J_{3',4'}$ a diminué,ce qui implique,si ce phénomène n'est pas dû à la différence d'électronégativité du substituant de C-3',que dans 96 C-3' est moins nettement hors du plan que dans 88.Il n'en reste pas moins qu'à notre avis la conformation privilégiée demeure ^3E.

- le composé 97 (α-*D-ribo*) présente une constante $J_{1',2'}$ plus faible que l'aminonucléoside bloqué dont il provient(89).Cette modification entraîne une augmentation de l'angle $\phi_{1',2'}$ et les conformations qui répondent le mieux aux valeurs observées sont $^3E \rightleftarrows {}^3T_2 \rightleftarrows E_2$.

- en ce qui concerne 99(β-*D-érythro*),si nous calculons les angles correspondants aux constantes de couplage $J_{3',4'a}$ et $J_{3',4'b}$($J_{3',4'a}$= $J_{3',4'b}$=8,3 Hz) selon la loi de *Karplus*{251},modifiée par *Abraham* {246},nous constatons que $\phi_{H3',H4'a}$ et $\phi_{H3',H4'b}$ valent respectivement 16° et 156°; la conformation qui répond le mieux à ces valeurs est ^3E. 99 choisirait donc la même conformation privilégiée que 92 bien que la constante $J_{1',2'}$ ait légèrement augmenté.

- quant au produit de configuration α-*D-érythro*(100) il semble difficile de lui attribuer une conformation privilégiée car seules les constantes $J_{1',2'}$ et $J_{2',3'}$ ont pu être mesurées.Toutefois,au vu de celles-ci,nous pouvons penser que cette conformation se situe dans une zone du cycle conformationnel comprise entre $^3E \rightleftarrows {}^3T_2 \rightleftarrows E_2$.

Les spectres de masse présentent la plupart des signaux habituellement rencontrés dans les SM des ribonucléosides{328,331-333}:ce

phénomène est dû au fait que les fragments chargés les plus abondants sont ceux qui comportent la base et éventuellement les carbones C-1' et C-2'.

Nous pouvons comparer les spectres de nos aminonucléosides avec celui de l'amino-3'-désoxy-3'-adénosine{334} (voir figures 44-49).

Les principales voies de dégradation de nos aminonucléosides sont les suivantes :

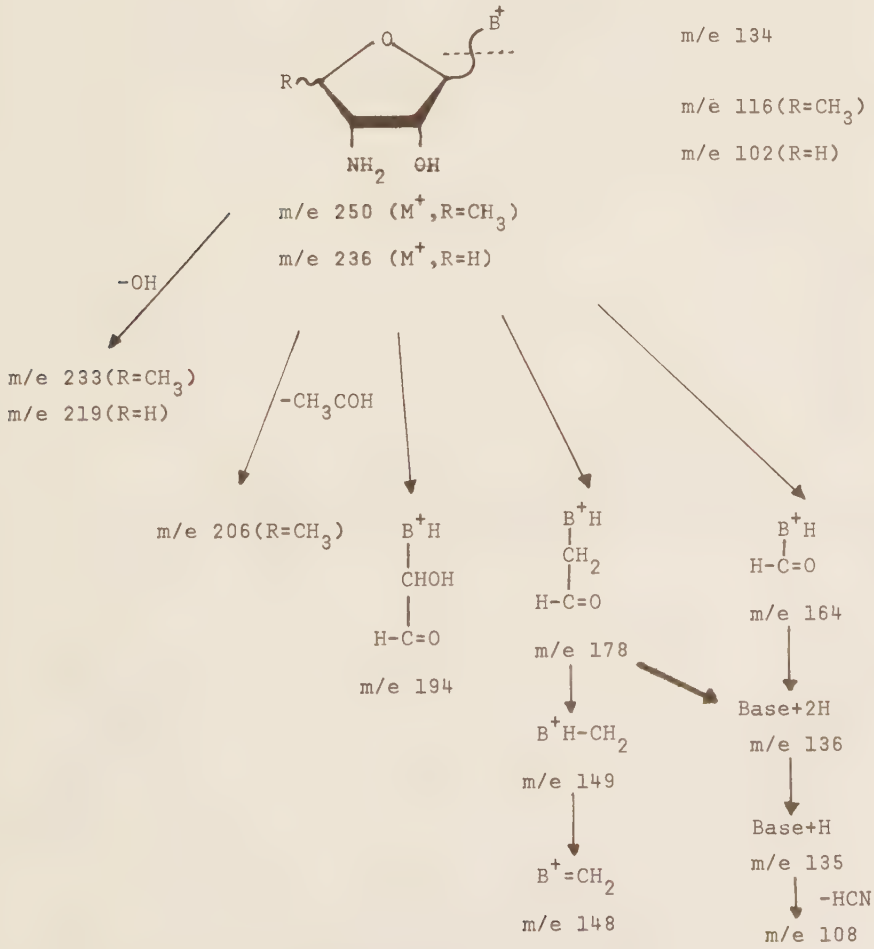


Fig. 44. *Spectre de masse de l'amino-3'-désoxy-3'-adénosine* {331}.

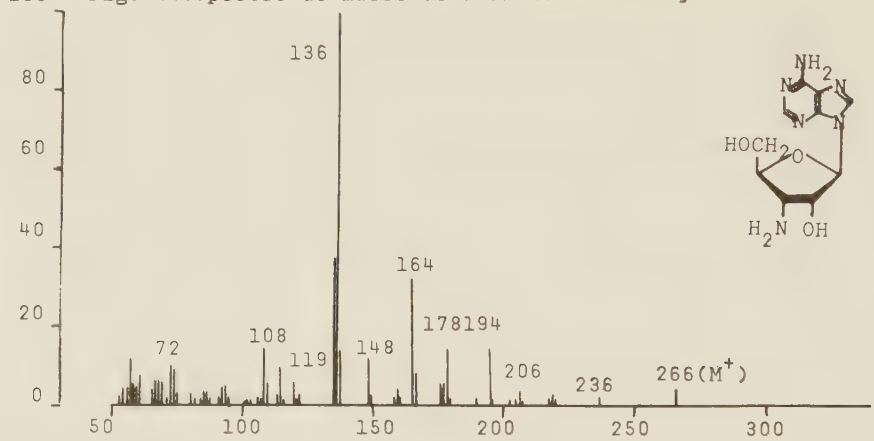


Fig. 45. *Spectre de masse de 96.*

Fig. 46. *Spectre de masse de 97.*

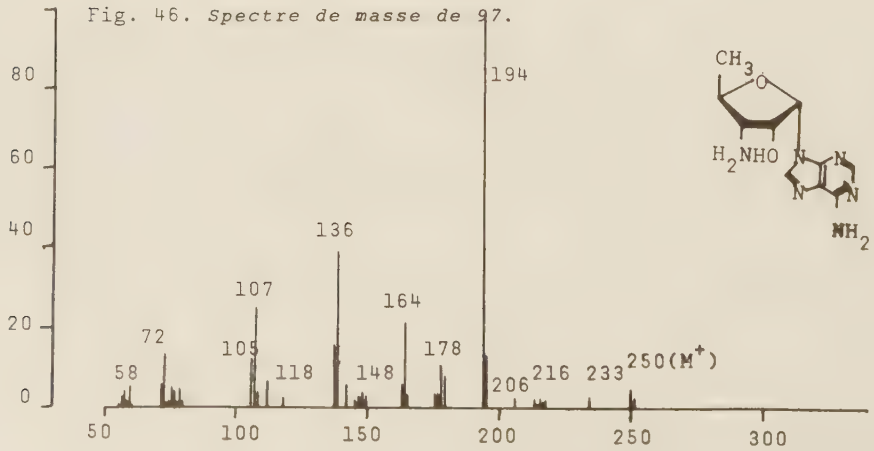


Fig.47. *Spectre de masse de 94 + 95.*

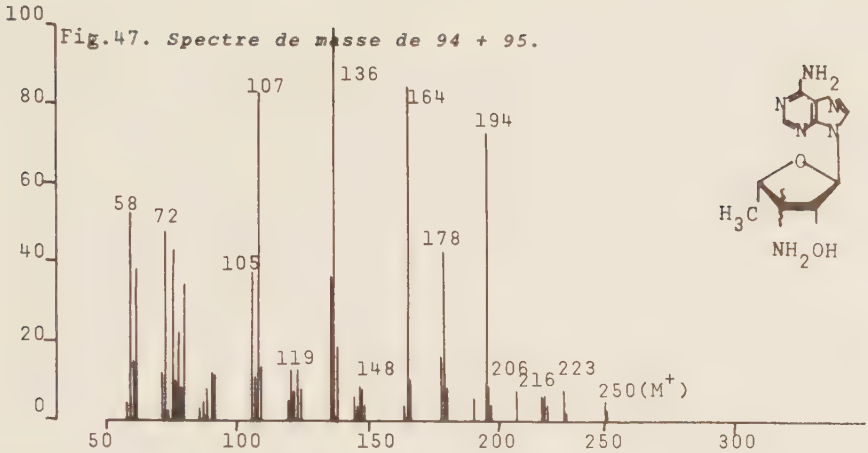


Fig. 48. *Spectre de masse de 98.*

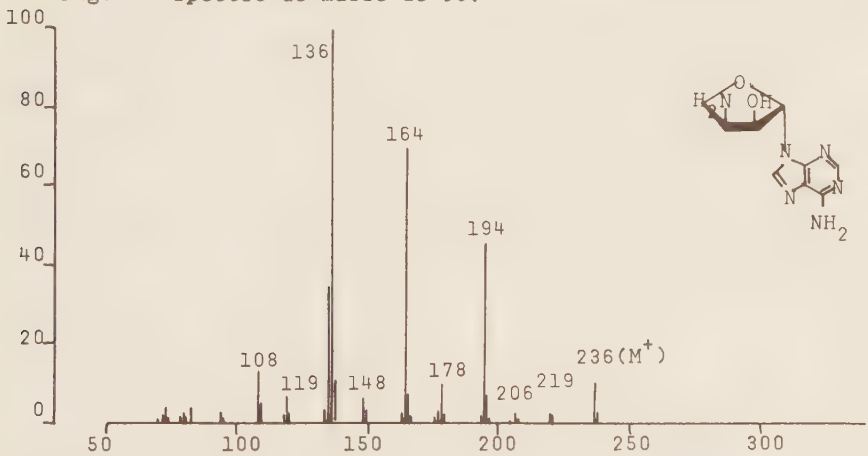
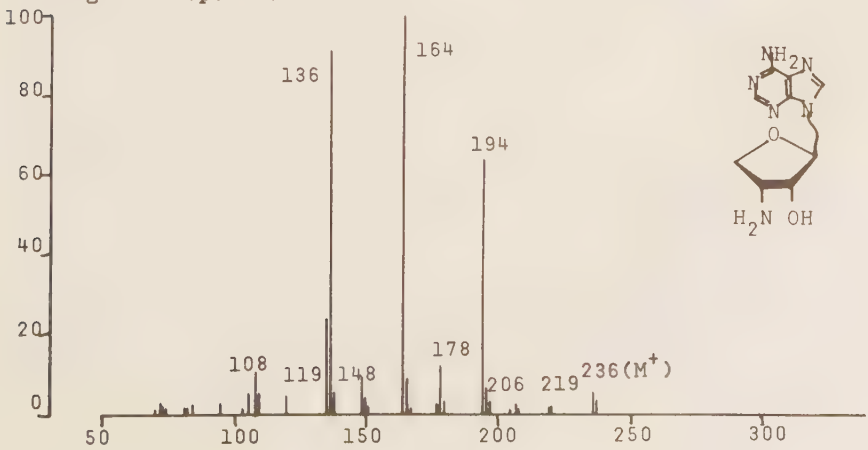
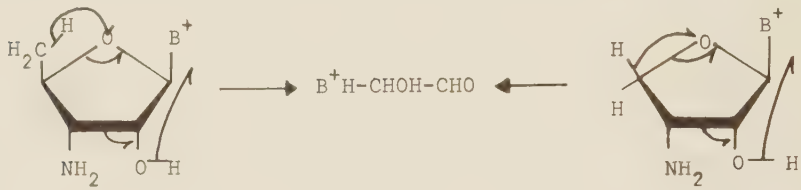


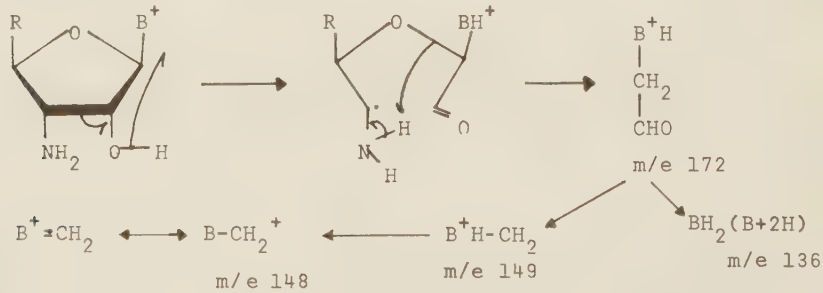
Fig. 49. *Spectre de masse de 99 + 100.*



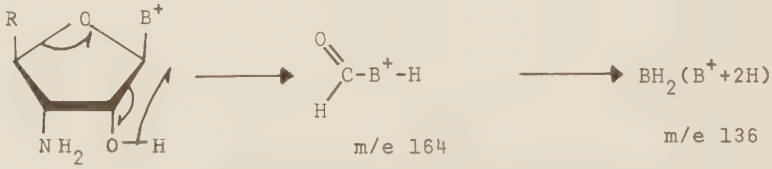
- Dans chaque cas,nous observons le pic moléculaire :il est toutefois de faible intensité(4-10%) et les différences observées entre l'anomère α et β sont minimes.
- Les pics à M^+-17 correspondent à la perte d'un fragment OH.Leur abondance ne dépasse pas 10%.
- Les composés où R=CH_3 perdent le fragment CH_3COH et présentent un pic à m/e 206.Ce pic,également visible dans les corps où R=H correspond alors à la perte de H-COH.
- Les ions m/e 194,répondent à la structure B^++60.Il s'agit d'un fragment contenant la base,C-1' et C-2' {334},et se formant de la façon suivante :



- Les ions m/e 178(B^++44) se retrouvent dans tous les spectres;le mécanisme le plus probable de leur formation est :



- Les ions à m/e 164(B+30) sont des fragments qui contiennent la base,l'oxygène du cycle furannique et le carbone C-1':



- Les ions les plus abondants et les plus caractéristiques sont sans doute B+2H(m/e 136) et B+H(m/e 135)qui proviennent principalement des ions m/e 178 et m/e 164.Les fragments glucidiques (à m/e 116 ou 102) qui résulteraient d'une scission directe entre la base et le sucre ne sont pas visibles.Les ions B+H éliminent le fragment HCN pour donner les pics à m/e 108.

III.1.5. Essais de désamination de 96 et 99 + 100.

Du point de vue de l'intérêt biologique potentiel des analogues de nucléosides,on admet{335}que l'activité de ces corps est conditionnée principalement par la rapidité avec laquelle ils sont détruits par l'adénosine-désaminase et par leur plus ou moins grande aptitude à être phosphorylés,la phosphorylation semblant la voie majeure de leur insertion dans les métabolismes.

Bloch,Robins et Mc Carthy{335},ainsi que *Frederiksen*{336},après l'étude de la désamination enzymatique d'un nombre élevé d'analogues de nucléosides,ont proposé certaines règles régissant les relations structure-activité.Nous pouvons en rappeler quelques-unes:

- le groupement hydroxyle en C-5' est indispensable alors que les hydroxyles en C-2' et en C-3' ne le sont pas.
- en cas d'absence d'hydroxyle en C-5' un hydroxyle en C-3' en disposition *cis* par rapport à la base rend le substrat désaminable (désoxy-5'-β-D-xylofurannosyl-adénine,α-L-thréofurannosyl-adénine). Toutefois l'α-L-érythro-furannosyl-adénine n'est pas un substrat désaminable: cette exception est attribuée par les auteurs à l'établissement dans ce composé d'une liaison hydrogène entre les hydroxyles portés par C-2' et C-3'.
- un groupement amino peut remplacer un hydroxyle;ainsi,l'amino-5'-désoxy-5'-adénosine peut être désaminée.Toutefois,l'activité de l'enzyme sur ce substrat est extrêmement faible.

Dans notre cas,nous avons constaté que ni 96 (β-*D-ribo*),ni 99 (β-*D-érythro*) + 100(α-*D-érythro*) n'étaient désaminés malgré le fait

que nous ayons utilisé l'enzyme à de fortes concentrations.Ces observations sont conformes aux règles énoncées ci-dessus.

Cette résistance est un facteur intéressant du point de vue de l'utilisation éventuelle de ces nucléosides.Toutefois,une activité sur le métabolisme des acides nucléiques est vraisemblablement à exclure par le fait que ces composés ne devraient pas pouvoir être phosphorylés :il a été établi,en effet,que les exigences structurales pour la phosphorylation sont pour le sucre la présence d'un hydroxyméthyle en C-4' et d'un hydroxyle(ou amino) en position C-2' ou C-3'{63}.

La fixation d'un acide aminé aromatique(telles la phénylalanine ou la p-méthoxyphénylalanine) sur le groupement amino fixé en C-3' de nos aminonucléosides conduirait à des analogues de la puromycine potentiellement actifs sur la biosynthèse des protéines mais dont l'aminonucléoside obtenu par scission in vivo n'interviendrait pas dans le métabolisme des acides nucléiques et serait par conséquent dénué de toxicité (voir introduction générale).

III.1.6. Partie expérimentale

Généralités : voir II.1.

Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-α-D-ribofurannose (51).

-Une solution de 520mg(3 mmoles) de 44 dans un mélange de CH_2Cl_2 (15 ml),pyridine(1,5 ml) et $(CF_3CO)_2O$(1,5 ml,10,5 mmoles) est maintenue 30 min. à 0° puis 30 min. à 20°.La solution est alors lavée par 3 x 30 ml d'H_2O glacée et séchée($MgSO_4$).L'évaporation du solvant fournit 570mg(71%) d'un sirop qui distillé (97-110°/5.10^{-2} *Torr*) conduit à 510mg(63%) de 51 presque parfaitement pur(CGL).L'échantillon analytique est obtenu par CGL.préparative.Rf= 0,70(Et_2O).$V_{RR}^{180°}$ = 0,18. F = 55,5-57,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$ = +31,1°(c=1,1,$CHCl_3$). UV.(EtOH): 220 (810). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,05μ (νNH), 5,72μ (νC=O), 7,27μ (CMe_2)8,65, 8,99, 8,13, 9,81, 8,26, 8,42, 3,05, 5,72, 3,35, 6,37. RMN.(100 MHz) : τ =3,35,m,1p.(NH) ;τ =4,12,d,1p.,$J_{1,2}$ =4,2 Hz(H-C1);τ =5,37,t,1p., $J_{2,3}$=4,6 Hz(H-C2);τ =5,80-6,20,m,2p.(H-C3 et H-C4);τ =8,43 et 8,63, 2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,67,d,3p.,$J_{4,5}$=6,2 Hz(H_3-C5). SM. :59(100),167 (94,0), 139(82,9), 43(79,1), 99(54,0), 103(51,6), 254(47,3,M^+-CH_3), 138(34,6), 153(28,5), 225(15,9).

$C_{10}F_3H_{14}NO_4$ (269,2)	Calc.	C 44,65	H 5,25	N 5,21	F 21,19 %
	Tr.	C 44,39	H 5,13	N 5,21	F 21,0 %

Didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-β-D-lyxofurannose (40).

- 700mg (4mmoles) de 32 traités selon la technique décrite pour la préparation de 51,conduisent après distillation à 740mg(61%) d'un sirop qui analysé par CGL.présente un pic majeur($V_{RR}^{180°}$ =0,21,40, 85%) et deux impuretés ($V_{RR}^{180°}$= 0,07, 10%; $V_{RR}^{180°}$ =0,13, < 5%).Aucun des produits secondaires ne correspond à l'épimère en C-3(41),de configuration *arabino* (spectre de masse couplé à un chromatographe en phase gazeuse).L'échantillon analytique de 40 est obtenu par CGL.préparative.Rf = 0,80(Et_2O). $V_{RR}^{180°}$= 0,21.Sirop.$\{\alpha\}_D^{19}$ = +41,1°(c=3,6,$CHCl_3$).

UV.(EtOH) :210(3600). IR.(λ_{max}^{film}) : 2,94μ (νNH), 5,80μ (νC=O), 7,27 et 7,30μ (CMe_2) 8,44, 8,22, 5,80, 8,96, 9,83, 14,18, 3,35, 3,42, 7,27, 7,30. RMN.(220 MHz) : τ=3,14,s,1p.(NH); τ=4,25,d,1p.,$J_{1,2}$= 4,2 Hz(H-C1); τ=5,32,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,0 Hz(H-C2);τ =5,48,m,2p.(H-C3 et H-C4); τ=8,39 et 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,72,d,3p.,$J_{4,5}$=6,4 Hz(H_3-C5). SM. :43(100), 59(99,4), 139(71,9), 167(60,3), 138(38,1), 99(33,3), 153(32,6), 69(29,6), 28(28,3), 70(23,2)...254(12,2,M^+-CH_3).

$C_{10}F_3H_{14}NO_4$ (269,2) Calc. C 44,65 H 5,25 N 5,21 F 21,19 %
Tr. C 44,57 H 5,19 N 5,47 F 21,05 %.

Désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-0-trifluoroacétyl-3-β-D-arabinofurannose (42).

-Obtenu comme produit secondaire de la N-trifluoroacétylation du produit de réduction de 18.L'échantillon séparé par CGL.préparative ($V_{RR}^{180°}$=0,07) est identique au produit préparé par trifluoroacétylation $(CF_3CO)_2O$,pyridine) du désoxy-5-0-isopropylidène-1,2-β-D-arabinofurannose 1. Rf = 0,85(Et_2O). $V_{RR}^{180°}$= 0,07.Sirop.$\{\alpha\}_D^{23}$ = -12,5° (c=2,0,$CHCl_3$). UV.(EtOH): 259(1720). IR.(λ_{max}^{film}) :pas de νOH,5,58μ (νC=O),7,23 et 7,28μ (CMe_2) 8,62,8,19,5,58,8,88,9,37,9,86,9,76,7,37, 7,23,6,31. RMN.(60 MHz) : τ=4,03,d,1p.,$J_{1,2}$=3,8 Hz(H-C1);τ =4,88, dd,1p.,$J_{2,3}$=0,6 Hz,$J_{3,4}$=1,7 Hz(H-C3);τ =5,31,dd,1p.(H-C2);τ =5,71, qd,1p.,$J_{4,5}$=6,9 Hz(H-C4);τ =8,41 et 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2); τ=8,43, d,3p.(H_3-C5). SM.: 43(100),99(35,1),58(33,5),69(32,1),59(29,7),45 (29,7),255(10,7,M^+-CH_3),51(10,6),41(10,4),44(8,8),139(8,2).

$C_{10}F_3H_{13}O_5$ (270,2) Calc. C 44,49 H 4,85 F 21,11 %
Tr. C 44,40 H 5,04 F 20,95 %.

Essais de trifluoroacétylation pour obtenir 42.

1) Une solution de 0,5 mmoles de 18 dans un mélange de CH_2Cl_2(10ml), pyridine(1ml) et $(CF_3CO)_2O$ (1ml,7 mmoles) est maintenue 30 min. à 0° puis 30 min. à 20°.La solution est lavée par 3 x 30ml d'H_2O glacée,séchée($MgSO_4$) et évaporée.

2) Une solution de 0,5 mmoles de 18 dans un mélange de 10ml de CH_2Cl_2 3ml de pyridine et 2ml de CF_3COOH(1,2 mmoles) est maintenue 2h à

20°.La solution est jetée sur 30ml de glace,extraite par 3 x 20ml de $CHCl_3$;les extraits chloroformiques sont lavés(HCl 5 N,$NaHCO_3$ saturé,eau),séchés ($MgSO_4$) et évaporés.

3) Une solution de 0,5 mmoles de 40,obtenu par CGL. ,est traitée comme sous 1).

4) Une solution de 0,5 mmoles de 40,obtenu par CGL.,est traitée comme sous 2).

Aucun de ces milieux réactionnels ne révèle la présence de 42(CGL.).

Didésoxy-3,5-0-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-β-L-lyxofurannose (78).

-On obtient 78 selon les méthodes décrites sous II.2. et sous III.1. pour la synthèse de son énantiomère *D* 40. 78 est obtenu purissime par CGL.préparative($V_{RR}^{180°}$= 0,22). Rf = 0,80(Et_2O). $V_{RR}^{180°}$= 0,22.Sirop. $\{\alpha\}_D^{23}$ =-39,6°(c=3,5,$CHCl_3$). IR(λ_{max}^{film}) =2,95μ (νNH),5,81μ (νC=O), 7,25 et 7,30μ (CMe_2) 8,58,8,23,5,81,8,99,9,83,7,25,7,30,11,46,6,53, 3,35. RMN.($CDCl_3$,60 MHz) : τ3,10,s,1p.(NH);τ=4,22,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz (H-Cl); τ=5,30-5,60,m,3p.(H-C2,H-C3,H-C4);τ =8,39 et 8,65,2s,2 x 3p. (CMe_2); τ=8,71,d,3p.(H_3-C5).

$C_{10}F_3H_{14}NO_4$ (269,2)	Calc.	C 44,65	H 5,25	N 5,21	F 21,19 %
	Tr.	C 44,71	H 5,32	N 5,19	F 21,02 %.

Désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-α-L-érythrofurannose (80).

-1,2g (7,6 mmoles) de 24,traités selon la technique décrite pour la préparation de 51,conduisent à 1,96g de sirop(74%) qui donnent après distillation (110-115°,0,05 *Torr*)1,6g (59%) de 80.Ce liquide cristallise au freezer et peut être recristallisé dans le mélange éther-hexane.Par CGL.,on constate que ce produit ne renferme pas de l'autre épimère en C-3.L'échantillon purissime a tout de même été préparé par CGL préparative. Rf= 0,87(Ether). $V_{RR}^{180°}$ =0,12. Solide. F. = 73-74°.$\{\alpha\}_D^{23}$= -45,9°(1,3,$CHCl_3$). UV.(EtOH) : 206(2960). IR

(λ_{max}^{KBr}) :2,99μ(νNH),5,78μ(νC=O),7,21 et 7,26μ(CMe$_2$) 8,56,5,78,8,24, 9,79,9,08,6,43,7,21,7,26,11,43,2,99. RMN.(CDCl$_3$,220 MHz): τ=4,15, massif,1p.(NH); τ=4,79,d,1p.,$J_{1,2}$=3,2 Hz(H-C1); τ=5,92,dd,1p.,$J_{2,3}$= 4,9 Hz(H-C2); τ=6,13,m,1p.(H-C3); τ=6,31,t,1p.,$J_{3,4a}$=$J_{4a,4b}$=7,8 Hz (H_a-C4); τ=6,83,dd,1p.,$J_{3,4b}$=10 Hz(H_b-C4); τ=8,62 et 8,80,2s,2 x 3p. (CMe$_2$). SM. : 240(100,0,M^+-15),59(72,1),85(60,1),43(55,6),139(50,0), 138(45,1),198(43,3),127(33,7),197(32,7),70(26,0).

$C_9H_{12}O_4NF_3$ (255,2) Calc. C 42,39 H 4,74 N 5,49 F 22,35 %
Tr. C 42,53 H 5,02 N 5,59 F 22,05 %.

Chloracétamido-3-désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-α-L-érythrofurannose(79)

-Une solution de 0,8 g de 24 (5 mmoles) dans 20 ml de pyridine renfermant 7,5g d'anhydride monochloracétique(44 mmoles) est agitée à température ordinaire durant une nuit.Verser la solution sur 250ml d'eau glacée.Reprendre par 5 x 50ml de chloroforme.Les extraits chloroformiques sont lavés (100ml d'HCl N,NaHCO$_3$ saturé 100ml et 100ml d'H$_2$O) et séchés(MgSO$_4$).On obtient après évaporation 690mg de produit brut(60%) qui recristallisé (éther-hexane)abandonne 550mg de cristaux purs(46 %)de 79. Rf. = 0,58(Ether). $V_{RR}^{180°}$=0,72. Solide. F. = 99-99,5°.{α} $_D^{22}$= -58,2(c=0,4,CHCl$_3$). UV.(EtOH):222(730).IR. (λ_{max}^{KBr}): 3,0μ (νNH),5,95 μ(νC=O),7,20 et 7,25μ (CMe$_2$) 9,78,5,91,9,06, 6,48,8,21,8,56,7,25,7,20,7,99,11,48. RMN.(CDCl$_3$,60 MHz):τ =3,02,massif,1p.(NH);τ =4,02,d,1p.,$J_{1,2}$=3,6 Hz(H-C1);τ =5,41,dd,1p.,$J_{2,3}$= 4,4 Hz(H-C2); τ=5,50-6,00,m,2p.(H-C3 et H_a-C4); sous réserve :τ=5,70, m,$J_{3,4a}$=7,0 Hz,$J_{3,4b}$=9,0 Hz,$J_{3,NH}$= ?; τ=5,90,t,1p.(H_a-C4); τ=5,93, s,2p.(CH$_2$); τ=6,44,dd,1p.,$J_{4a,4b}$=7,0 Hz(H_b-C4); τ=8,44 et 8,64,2s, 2 x 3p.(CMe$_2$).SM. :119(100,0),220(87,9,M^+-15),121(33,9),43(31,4), 221(27,8),84(24,5),178(22,8),85(21,0),118(19,5),77(9,0)...235(M^+).

$C_9H_{14}O_4NCl$ (235,7) Calc. C 45,81 H 5,98 N 5,94 Cl 15,02 %
Tr. C 45,88 H 5,97 N 6,04 Cl 15,19 %.

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α-L-lyxofurannose(81).

-141mg (0,53 mmoles) de 78 sont dissous dans 5ml d'acide acétique glacial.Ajouter 0,35ml d'anhydride acétique(3,7 mmoles)et goutte à goutte 0,15ml d'acide sulfurique concentré.Laisser une nuit à température ordinaire,puis verser le mélange sur 30ml d'une solution fortement agitée d'acétate de sodium à 10% glacée(0°).Après 30 min., extraire avec 3 x 30ml de chloroforme.Laver les extraits chloroformiques avec 50ml d'une solution de bicarbonate de sodium 5%,puis avec 50ml d'eau.Sécher($MgSO_4$) et évaporer.On obtient 0,131g de cristaux (88%) qui après recristallisation dans l'AcOEt-hexane abandonnent 0,094g de 81 pur(63 %). Rf.= 0,72(Ether). $V_{RR}^{180°}$=0,97.Solide.F.=104-104,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$ = -81,1°(c=0,9,$CHCl_3$). UV.(EtOH) :216(1250).IR.(λ_{max}^{KBr}): 3,02μ (νNH),5,74μ(νO-C=O),5,86 μ(νN-C=O),plus de CMe_2,8,30,8,21,5,74, 5,86,8,46,8,67,8,02,3,02,10,11,9,21. RMN.($CDCl_3$,100 MHz) :on ne distingue pas l'autre anomère(β); τ=3,39,d,1p.,$J_{3,NH}$=9,2 Hz(NH);τ =3,82, d,1p.,$J_{1,2}$=1,5 Hz(H-C1);τ =4,65,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,0 Hz(H-C2); τ=5,10,td, 1p.,$J_{3,4}$=6,0 Hz(H-C3);τ =5,46,qdd,1p.,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4);τ =7,89,s, 6p.(2 x CH_3CO);τ=8,74,d,3p.(H_3-C5). SM. : 43(100),166(27,8),99(18,5), 103(17,3),209(14,9),254(11,5,M^+-59),139(11,0),141(9,6),168(6,2),167 (5,5)...269(M^+-44).

$C_{11}H_{14}O_6NF_3$ (313,2)	Calc.	C 42,18	H 4,51	N 4,47	F 18,20 %
	Tr.	C 42,19	H 4,67	N 4,49	F 18,02 %.

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α,β-D-ribofurannose (82 et 83).

-Obtenus selon la méthode vue pour 81.On obtient à partir de 1,8g de 51,1,55g de produit brut(74%) qui recristallisé abandonne 1,2g de cristaux(57%) de 82+83.Par CGL.le produit brut donne un pic majeur de $V_{RR}^{180°}$=1,02 et un pic mineur de $V_{RR}^{180°}$=0,55 qui sont dans un rapport 85:15.La recristallisation permet d'obtenir un produit pur(< 2% d'impureté).Le produit de $V_{RR}^{180°}$= 0,55 est l'isomère α (83).Le produit pur résultant de la cristallisation et ayant un $V_{RR}^{180°}$=1,02 est l'isomère β (82).

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-β-D-ribofurannose(82)
-Rf =0,75(Ether). $V_{RR}^{180°}$= 1,02. Solide. F.=110-111,5°.$\{\alpha\}_D^{22}$ =+ 29,9° (c=3,1,$CHCl_3$). UV.(EtOH) :216(1200). IR.(λ_{max}^{KBr}) :3,02μ (νNH),5,73 μ (νO-C=O),5,58 μ(νN-C=O),plus de CMe_2,8,28,5,73,5,85,8,51,8,08,7,29, 10,28,3,02,6,46,9,71. RMN.($CDCl_3$,60 MHz): τ=3,34,d,1p.,J_{NH-3}=8,1 Hz (NH); τ=3,84,s,1p.(H-C1); τ=4,75,d,1p.,$J_{2,3}$=4,5 Hz(H-C2);τ =5,39, td,1p.,$J_{3,4}$=8,2 Hz(H-C3); τ=5,78,qd,1p.,$J_{4,5}$=6,0 Hz(H-C4);τ =7,84 et 7,89,2s,2 x 3p.(CH_3CO);τ =8,56,d,3p.(H_3-C5). SM. : 43(100),166 (26,8),103(17,4),99(17,4),209(14,7),254(12,1,M^+-59),139(8,7),167 (5,7),168(5,4),181(5,0)...269(M^+-44).

$C_{11}H_{14}O_6NF_3$ (313,2) Calc. C 42,18 H 4,51 N 4,47 F 18,20 %
Tr. C 42,41 H 4,63 N 4,56 F 18,00 %.

Par cristallisation fractionnée on a pu isoler l'anomère α contaminé par 7% de l'autre anomère(CGL et RMN).Les caractérisations sont faites sur le mélange et les valeurs mentionnées,notamment l'$\{\alpha\}_D$, tiennent compte de la quantité de l'autre anomère.

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3-α-D-ribofurannose(83)
-Rf = 0,75(Ether). $V_{RR}^{180°}$= 0,55. Aiguilles. F.= 88-91,5°.$\{\alpha\}_D^{23}$=+107,3° (c=0,7 $CHCl_3$). UV.(EtOH): 217(1040). IR.(λ_{max}^{KBr}) :3,00μ (νNH),5,70μ (νO-C=O),5,81μ (νN-C=O),plus de CMe_2,8,22,5,70,5,81,8,47,8,36,8,01, 10,21,8,60,7,23,9,68. RMN.($CDCl_3$,60 MHz): τ=3,07,massif,1p.(NH); τ=3,42,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ=4,60,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,7 Hz(H-C2); τ=5,30-5,90,massif,2p.(H-C3 et H-C4); τ=7,88,s,6p.(CH_3CO); τ=8,55, d,3p.,$J_{4,5}$=6,5 Hz(H_3-C5). SM. : 43(100),99(30,3),166(26,0),103(23,9), 209(22,2),254(15,0,M^+-59),69(11,7),139(11,1),70(8,3),183(7,8)... 269(M^+-44).

$C_{11}H_{14}O_6NF_3$ (313,2) Calc. C 42,18 H 4,51 N 4,47 F 18,20%
Tr. C 42,40 H 4,68 N 4,62 F 18,10%.

Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α,β-L-érythrofurannose (84 et 85).

-Selon la méthode utilisée pour la préparation de 81,on obtient à partir de 2,3g de 80(9 mmoles),2,35g (88%) d'un sirop(produit brut) qui après recristallisation dans le mélange AcOEt-hexane abandonne 1,35g de cristaux(50%).Par CGL,le produit brut donne deux pics de $V_{RR}^{180°}$= 0,4 et de $V_{RR}^{180°}$ =0,76 qui sont dans un rapport 20:80.Le picde $V_{RR}^{180°}$ =0,76 est l'isomère β (84).Il a pu être isolé pur(< 2% de l'autre anomère) après trois recristallisations.Le pic à $V_{RR}^{180°}$= 0,40 est l'isomère α (85).Nous ne l'avons pas isolé pur et les caractéristiques ont été faites sur un produit contaminé par 24% de l'autre anomère(CGL et RMN).

Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-β-L-érythrofurannose(84).

-Rf = 0,35(AcOEt-hexane 1:2) et 0,7(Ether). $V_{RR}^{180°}$=0,76. Solide. F= 103-104°.$\{\alpha\}_D^{22}$ =+30,6°(c=0,3,$CHCl_3$). UV(EtOH): 213(1720). IR.(λ_{max}^{KBr}) : 3,01μ (νNH),5,71 μ(νO-C=O),5,82 μ(νN-C=O),plus de CMe_2, 8,20,5,71, 5,82,8,03,8,48,8,69,9,19,8,78,7,29,10,37. RMN.($CDCl_3$,100 MHz):τ =3,02, d large,1p.,$J_{3,NH}$=7,0 Hz(NH); τ=3,81,s,1p.,$J_{1,2}$=1,0 Hz(H-C1);τ =4,71, d,1p.,$J_{2,3}$=5,6 Hz(H-C2);τ =5,06,ddd,$J_{3,4a}$=7,2 Hz,$J_{3,4b}$=6,0 Hz(H-C3); τ=5,63,dd,1p.,$J_{4a,4b}$=9,5 Hz(H_a-C4);τ =6,10,dd,1p.(H_b-C4); τ=7,88 et 7,93,2s,2 x 3p.(CH_3CO).SM.: 43(100,0),198(29,3),240(25,7,M^+-59), 85(20,0),144(18,2),139(17,3),127(16,7),197(14,2),161(10,2),256(9,2, M^+-43).

$C_{10}H_{12}O_6NF_3$ (299,2)	Calc.	C 40,14	H 4,05	N 4,68	F 19,05 %
	Tr.	C 40,18	H 4,13	N 4,72	F 18,65 %.

Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoro acétamido-3-α-L-érythrofurannose(85).

-Rf=0,35(AcOEt-hexane 1:2). $V_{RR}^{180°}$=0,4. Liquide.$\{\alpha\}_D^{23}$ =-64,9°(c=0,6, $CHCl_3$). UV.(EtOH):217 (780). IR.(λ_{max}^{NaCl}) : 2,99μ (νNH),5,68μ (νO-C=O), 5,78 μ(νNH-C=O),pas de CMe_2,8,22,5,68,5,78,8,46,8,59,9,82,7,27,9,01, 9,39,6,40.RMN. (60 MHz,$CDCl_3$):τ ≈2,90,massif,1p.(NH);τ =3,46,d,1p., $J_{1,2}$=4,0 Hz(H-C1);τ =4,62,dd,1p.,$J_{2,3}$=6,2 Hz(H-C2);τ =5,07,multiplet (H-C3); τ=5,76,syst AB,2p.,$J_{3,4a}$=6,5 Hz,$J_{3,4b}$=2,2 Hz,$J_{4a,4b}$=11,7 Hz

(H_a-C4 et H_b-C4); τ=7,84 et 7,86,2s,2 x 3p.(CH_3CO). SM.:43(100,0), 198(32,2),240(22,8,M^+-59),144(21,3),85(19,6),139(18,6),197(14,3), 116(11,1),256(10,8,M^+-43),101(10,3)...299(M^+).

$C_{10}H_{12}O_6NF_3$ (299,2) Calc. C 40,14 H 4,05 N 4,68 F 19,05 %
Tr. C 40,22 H 4,25 N 4,65 F 18,80 %.

Préparation des nucléosides

Préparation de la chloromercuri-N-benzoyladénine{272,301-302}.

-43ml de chlorure de benzoyle(52,4g,0,37 mole)sont ajoutés lentement à une suspension de 20g(0,15 mole) d'adénine dans 50ml de pyridine sèche.Le mélange est reflué durant deux heures;la pyridine est alors évaporée.On triture le résidu(gomme) avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$,chaude;la solution aqueuse et le résidu sont transférés dans une ampoule à décanter grâce à du chloroforme. On agite,décante la phase chloroformique qui est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$.La N-benzoyladénine commence immédiatement à cristalliser; la cristallisation est poursuivie durant une nuit au réfrigérateur.Le produit est filtré;le filtrat est évaporé jusqu'à ce qu'on obtienne un résidu gélatineux qui est dissous dans de l'alcool absolu chaud.Par refroidissement,il se produit une nouvelle cristallisation.Après filtration,on concentre le filtrat et on remet au froid.Les cristaux obtenus au cours des diverses opérations(depuis le chloroforme et depuis l'éthanol) sont combinés et recristallisés dans le 2-méthoxyéthanol(méthyl cellosolve).On obtient ainsi 29,6g(84%) de N-benzoyl-adénine(F. 241-242°).On ajoute 29,6g de N-benzoyladénine(0,12 moles)à 600ml d'un mélange éthanol-eau 50: 50 dans un bécher de 2 litres muni d'un agitateur magnétique.On ajoute lentement un équivalent(122ml) d'une solution N de NaOH,ce qui amène la limpidité de la solution.On verse goutte à goutte dans ce mélange une solution de $HgCl_2$(1 équivalent,33,4g) dans le volume minimal d'éthanol 95% chaud; un précipité blanc se forme immédiatement.Après l'adjonction de tout le $HgCl_2$,le mélange est encore agité durant quelques minutes.On ajoute 200ml d'eau et on laisse la solution au froid.On filtre;le précipité est lavé soigneusement

par de l'eau et de l'alcool absolu.On obtient 57,1g(97%) de chloromercuri-N-benzoyladénine.

(0-acétyl-2-didésoxy-3',5'trifluoroacétamido-3'α-L-lyxofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (86).

-0,517g(1,7 mmoles) de 81, 1,0g(2,1 mmoles) de chloromercuri-N-benzoyladénine et 1,2g de célite sont additionnés de 150ml de dichloro-1,2-éthane.Le mélange est séché par distillation de 50ml de dichlorométhane.On ajoute alors environ 3,0g de tamis moléculaire(4 Å) puis une solution de 0,23ml(2,1 mmoles de $TiCl_4$ dans 10ml de dichloro-1,2-éthane.On maintient à reflux à l'abri de l'humidité sous azote, pendant 20h.On ajoute au mélange chaud fortement agité 50ml d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$:on laisse durant 30 minutes.On filtre sur célite et lave le précipité avec 5 x 50ml de chloroforme bouillant.On décante la phase organique et on évapore à sec.Le résidu est repris par 150ml de chloroforme qui est lavé successivement avec une solution aqueuse d'iodure de potassium à 30%,puis avec de l'eau.Le chloroforme est alors séché($MgSO_4$) et évaporé à sec.On obtient 522mg(62,5%) d'un solide brun qui par CCM(AcOEt) révèle une tache principale de Rf.= 0,4.Une chromatographie préparative faite sur 222mg de produit conduit à 156mg de produit purifié blanc.Le rendement global de la réaction est de 44%.Par RMN on distingue deux produits qui semblent dans un rapport 59:41.Comme l'analyse est conforme,nous pourrions penser qu'il s'agit des deux anomères; cependant,le spectre révèle que le produit mineur est vraisemblablement de configuration *arabino* ($J_{2',3'}$=0).L'examen attentif du spectre,l'emploi de la double résonnance et le calcul des intégrations permet de tenter une interprétation de ce spectre.Les autres caractérisations sont faites sur le mélange. Rf. =0,43(AcOEt).Solide. F. :114,5-118,2°. UV.(EtOH): 281(18250),épaulement à 262. IR(λ_{max}^{KBr}) : 2,95 et 3,1 μ(νNH),5,70μ ($\nu COCH_3$),5,80 et 5,88μ (νN-CO-Ph et ν N-$COCF_3$), 6,2 μ(purine), 8,20,5,80,6,20,8,42,6,29,5,88,8,64,6,87,5,70,9,21. RMN.($CDCl_3$,100 MHz):produit de configuration *lyxo* (86)(59%): τ=0,64, s,large,1p.(NH-CO-Ph); τ=1,27 et 1,88,2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8);

τ=1,80-2,10,m,2p.(H ortho du benzoyle);τ =2,36-2,64,m,4p.(H meta et para du benzoyle,NH-COCF$_3$); τ=3,60,dd,1p.,$J_{1',2'}$=4,3 Hz,$J_{2',3'}$= 5,5 Hz(H-C2');τ =3,81,d,1p.(H-C1'); τ ≃ 4,90,m,1p.(H-C3');τ =5,58, m,1p.,$J_{3',4'}$ ≃6,5 Hz,$J_{4',5'}$=6,5 Hz(H-C4'); τ=7,94,s,3p.(OAc);τ =8,71, d,3p.(H_3-C5').

Produit de configuration *arabino*(87) (41%) : τ=0,55,s large,1p. (NH-CO-Ph);τ =1,27 et 1,88,2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8); τ=1,80-2,10, m,2p.(H ortho du benzoyle); τ=2,36-2,64,m,3p.(H meta et para du benzoyle); τ=2,88,d,1p.,$J_{3',NH}$=9,2 Hz(NHCOCF$_3$);τ =4,19,d,1p.,$J_{1',2'}$= 2,1 Hz(H-C1'); τ=4,54,d,1p.(H-C2'); τ ≃ 4,90,m,1p.(H-C4'); τ=5,26, dd,1p.,$J_{3',4'}$=3,5 Hz(H-C3');τ =7,86,s,3p.(OAc);τ =8,68,d,3p.,$J_{4',5'}$= 6,2 Hz(H_3-C5').Le spectre de RMN du produit de départ 81 prouve que ce composé est de configuration *lyxo* et ne renferme pas de corps de configuration *arabino*.SM.:463(100,0,M^+-29),492(72,6,M^+),464(68,1, M^+-28),210(63,9),211(45,5),105(45,5),239(36,4,M^+-253,N-benzoyladénine),43(30,9),99(26,3),135(21,2).

$C_{21}H_{19}O_5N_6F_3$ (492,4)	Calc.	C 51,23	H 3,90	N 17,07	F 11,57 %
	Tr.	C 51,32	H 3,96	N 16,93	F 11,45 %.

(0-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'- α et β -D-ribofurannosyl) -9-N-benzoyladénine (88 et 89).

-On part de 469mg(1,5 mmoles) d'un mélange de 82 et 83 et on procède comme ci-dessus pour la préparation de 86.On obtient 573mg(78%) d'un solide brun qui donne par chromatographie(AcOEt) deux taches de Rf.=0,36 et 0,49.Une chromatographie préparative(AcOEt)permet d'obtenir 200mg (27%) du composé qui migre avec un Rf. de 0,36 et 207mg (28%) de celui migrant avec un Rf.de 0,49.Le rendement global en produit purifié est donc de 55%.Le rapport entre les produits migrant avec un Rf.de 0,36 et celui migrant avec un Rf. de 0,49 est de 49:51(autre essai 48:52).Les spectres de RMN révèlent que le produit de Rf =0,36 est l'isomère β (88) et que celui de Rf.=0,49 est l'isomère α (89).Plusieures chromatographies préparatives successives permettent d'obtenir l'isomère β(Rf=0,36) contaminé par 5% de l'autre anomère(RMN) et l'isomère α (Rf =0,49) contaminé par 14% de

l'autre anomère.Les constantes physiques(en particulier leur pouvoir rotatoire)sont corrigées en tenant compte de la présence d'une quantité connue de leur anomère.

(0-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-β-D-ribofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (88).

-Rf.= 0,36(AcOEt)-Solide. F. :110,7-112,6°.$\{\alpha\}_D^{22}$ = +30,6°(c=0,6, $CHCl_3$). UV.(EtOH): 280(15240),épaulement à 261.IR.:2,97-3,05μ (νNH), 5,70μ (ν$COCH_3$),5,80 et 5,84μ (νN-CO-Ph etνN-CO-CF_3),6,18μ (purine), 8,20,6,18,8,41,5,80,8,61,5,84,6,29,6,88,5,70,9,29. RMN.($CDCl_3$,100 MHz): τ=0,33,s large,1p.(NH-CO-Ph); τ=1,25 et 1,88,2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8); τ=1,90-2,03,m,2p.(H ortho du benzoyle);τ =2,40-2,60,m,3p.(H meta et H para du benzoyle); τ=2,87,d,1p.,$J_{3',NH}$=8,6 Hz(NH-$COCF_3$);τ =3,93, d,1p.,$J_{1',2'}$=2,3 Hz(H-C1'); τ=4,19,dd,1p.,$J_{2',3'}$=6,5 Hz(H-C2');τ =4,83, m,1p.,$J_{3',4'}$=8,6 Hz(H-C3'); τ=5,72,m,1p.,$J_{4',5'}$=6,0 Hz(H-C4'); τ=7,90, s,3p.(OAc); τ=8,53,d,3p.(H_3-C5'). SM. :105(100,0),43(62,3),77(48,8), 210(32,5),99(29,7),463(28,2,M^+-29),211(24,3),239(23,4,M^+-253,N-benzoyladénine),464(17,0,M^+-28),492(13,5,M^+).

$C_{21}H_{19}O_5N_6F_3$ (492,4) Calc. C 51,23 H 3,90 N 17,07 F 11,57 %
Tr. C 51,27 H 4,14 N 16,91 %.

(0-acétyl-2'-didésoxy-3',5'-trifluoroacétamido-3'-α-D-ribofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (89).

- Rf. =0,49(AcOEt).Solide. F. :113,3-115,4°.$\{\alpha\}_D^{22}$ =+176,0°(c=0,3, $CHCl_3$). UV.(EtOH):280 (16750),épaulement à 261. IR.:2,95-3,08μ (νNH), 5,69 μ(ν$COCH_3$),5,80 et 5,85μ(νN-CO-Ph etνN-CO-CF_3),6,19μ (purine), 8,22,6,18,8,43,5,80,8,61,5,85,6,87,6,30,5,69,9,08. RMN.($CDCl_3$,100MHz): τ =0,71,s large,1p.(NH-CO-Ph); τ=1,21 et 1,96,2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8); τ=1,96,d,1p.,$J_{3',NH}$=3,7 Hz(NH$COCF_3$);τ =1,78-2,0,m,2p.(H ortho du benzoyle); τ=2,22-2,58,m,3p.(H meta et H para du benzoyle);τ =3,51, d,1p.,$J_{1',2'}$=7,0 Hz(H-C1'); τ=4,28,dd,1p.,$J_{2',3'}$=8,0 Hz(H-C2'); τ =5,18,ddd,1p.,$J_{3',4'}$=10,5 Hz(H-C3'); τ=5,43,qd,1p.,$J_{4',5'}$=6,5 Hz (H-C4'); τ=8,37,s,3p.(OAc); τ=8,57,d,3p.(H_3-C5'). SM. 105(100),77

(42,7),43(40,6),463(39,3,M^+-29),210(31,5),99(30,4),464(25,3,M^+-28), 211(21,1),492(20,2,M^+),239(18,2,M^+-253,N-benzoyladénine).

$C_{21}H_{19}O_5N_6F_3$	(492,4)	Calc.	C 51,23	H 3,90	N 17,07	F 11,57 %
		Tr.	C 51,14	H 4,11	N 17,00	F 11,40 %.

Essai d'anomérisation sous l'action du $TiCl_4$.

-0,1 mmoles de 88 (contaminé par 5% de 89)sont mis en solution dans 10ml de dichloroéthane contenant 0,2 mmoles de chloromercuri-N-benzoyladénine.On ajoute 0,2 mmoles de $TiCl_4$ en solution dans 10ml de dichloroéthane.La solution est laissée à reflux durant 12 heures, puis traitée comme lors de la préparation de 86.Le produit solide obtenu est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane. Par RMN($CDCl_3$, 60 MHz)nous voyons qu'il s'agit d'un mélange des anomères α et β dans un rapport de 35:65 .

(0-acétyl-2'désoxy-3'trifluoroacétamido-3'β-L-érythrofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (90).

-On part de 509mg (1,7 mmoles) d'un mélange de 84 et 85 et on procède comme pour la préparation de 86.On obtient 506mg(63%) d'un produit solide brunâtre qui donne par chromatographie une tache principale à un Rf . de 0,4(AcOEt).Une chromatographie préparative (AcOEt) effectuée sur 206mg conduit à 159mg d'un solide blanc.Le rendement global de la réaction en produit purifié est donc de 48,5%. Rf. = 0,38(AcOEt). Solide. F.:107-111,5°.$\{\alpha\}_D^{22}$ =-6,1°(c=0,45, $CHCl_3$). UV.(EtOH):281(15950),épaulement à 261. IR.(λ_{max}^{KBr}):≃ 3,0μ (νNH),5,70μ (ν$COCH_3$),5,81 et 5,88μ(νN-CO-Ph et νN-CO-CF_3),6,19μ (purine), 8,21,8,44,6,19,5,81,5,70,8,62,5,88,6,31,6,88,9,31.Le spectre de RMN ne révèle pas la présence de l'autre anomère(91). Cela provient vraisemblablement du fait que par de nombreuses recristallisations nous avons séparé les deux anomères. RMN.($CDCl_3$, 60 MHz): τ=0,70,s large,1p.(NH-CO-Ph);τ =1,04 et 1,75,2s, 2 x1p. (H-C2 et H-C8); τ=1,78-1,90,m,2p.(H ortho du benzoyle);τ =2,16-2,43,m,4p.(H meta et H para du benzoyle,$NHCOCF_3$);τ =3,86,s large,

2p.(H-C1' et H-C2')(sous réserve $J_{1',2'}$=0-2,5 Hz,$J_{2',3'}$≃ 6,4 Hz); τ =5,10,m,1p.(H-C3');τ =5,75-6,0,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4'); τ=7,80,s, 3p.(CH_3CO). SM .:449(100,0,M^+-29),450(63,9,M^+-28),105(63,9),478 (54,0,M^+),239(53,4,M^+-239,N-benzoyladénine),210(47,1),211(36,9), 43(36,1),77(27,7),240(20,6).

$C_{20}H_{17}O_5N_6F_3$ (478,4) Calc. C 50,22 H 3,58 N 17,56 %
Tr. C 50,04 H 3,62 N 17,67 %.

Comme les nucléosides actifs sont toujours de configuration β-*D* nous avons préparé également l'énantiomère du produit ci-dessus.

(0-acétyl-2¹désoxy-3¹trifluoroacétamido-3¹α,β-D-érythrofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (92 et 93).

-On part de 598mg(2 mmoles) d'un mélange des α et β di-0-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-D-érythrofurannoses préparés comme leurs énantiomères(voir II.2. et III.1.).On obtient 555mg(58%) de produit brut et 450mg(47%) de produit recristallisé. Rf.:0,36(AcOEt). Solide. F.:109,5-112,5°.$\{\alpha\}_D^{22}$=+56,1°(c=0,7,$CHCl_3$). UV.(EtOH):280 (15730),épaulement à 261. IR.(λ_{max}^{KBr}) :2,97-3,1μ (νNH),5,70μ (ν$COCH_3$), 5,80 et 5,89μ (νN-CO-Ph et νN-CO-CF_3),6,21μ (purine), 8,22,8,45, 5,80,6,19,6,31,8,63,5,70,5,89,6,87,10,33.Le spectre de RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) révèle qu'il s'agit d'un mélange α +β dans un rapport de 40:60.La comparaison de ce spectre avec celui de l'énantiomère *L*, l'observation des intégrations et l'emploi de la double résonnance permettent de tirer les paramètres des deux anomères.
Anomère β (92)(60%): τ=0,70,s large,1p.(NH-CO-Ph);τ =1,25 et 1,92, 2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8);τ =1,90-2,05,m,2p.(H ortho du benzoyle); τ =2,30-2,70,m,4p.(H meta et H para du benzoyle,$NHCOCF_3$);τ =3,80-3,95,s large,2p.(H-C1' et H-C2')(sous réserve $J_{1',2'}$=0-2,5 Hz, $J_{2',3'}$ ≃ 6,5 Hz); τ=5,22,m,1p.(H-C3'); τ=5,75-6,0,m,2p.(H_a-C4' et H_b-C4'); τ=7,89,s,3p.(CH_3CO).
Anomère α (93)(40%) : τ=0,70,s large,1p.(NH-CO-Ph); τ=1,19 et 1,88, 2s,2 x 1p.(H-C2 et H-C8); τ=1,90-2,05,m,2p.(H ortho du benzoyle); τ =2,30-2,70,m,4p.(H meta et H para du benzoyle,$NHCOCF_3$); τ=3,66,

d,1p.,$J_{1',2'}$=7,0 Hz(H-C1'); τ=4,34,t,1p.,$J_{2',3'}$=7,0 Hz(H-C2');
τ ≃4,85,m,1p.,$J_{3',NH}$=9,0 Hz(H-C3');τ =5,75-6,0,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4');
τ =7,84,s,3p.(CH_3CO).

$C_{20}H_{17}O_5N_6F_3$ (478,4)	Calc.	C 50,22	H 3,58	N 17,56%
	Tr.	C 50,19	H 3,84	N 17,54 %.

Grâce à l'$\{\alpha\}_D$ du nucléoside de configuration *β-L-érythro* et celui du mélange nous pouvons calculer que l'anomère α a un $\{\alpha\}_D^{22}$ valant environ +131°.

(Amino-3'-didésoxy-3',5'-α-L-lyxo + arabino-furannosyl)-9-adénine (94 + 95).

- A 300mg(0,61 mmoles) d'un mélange de 86 et 87 dans un rapport 59:41,on ajoute 6,1ml d'une solution méthanolique de méthanolate de sodium 0,1M et environ 1g de tamis moléculaire 4 Å.On porte à reflux pendant 1 heure à l'abri de l'humidité.La solution est neutralisée par CH_3COOH 10%,puis évaporée.Le solide brun obtenu(114mg, 0,455 mmoles,76%) est dissous dans 4,08ml de solution à 5% d'acide picrique(0,204g d'acide picrique,0,91 mmoles,2 equ).On porte la solution 1 min. à ébullition.La solution refroidie abandonne un précipité qui est filtré et recristallisé dans le méthanol.Le solide est dissous dans 100ml d'eau contenant environ 3,0gde résine *Dowex 2*(sous forme CO_3^{-2}).On laisse 1 heure à 60°.On filtre la résine,la lave plusieures fois(suivre par UV) et évapore la solution aqueuse.On obtient 75mg de produit(49%) jaune qui est recristallisé dans le mélange méthanol-eau(41mg,27%).Ce solide,mélange de 94 + 95 (dans un rapport de 55:45,RMN) est très hygroscopique; les caractérisations sont faites sur un produit séché à 40° sous vide poussé ($5x10^{-2}$ *Torr*) durant une nuit. CCM Rf.=0,21(AcOEt- MeOH 1:1). Chromatographie sur papier. Rf.=0,39(H_2O saturée de n-butanol). F.=116,0-124,9°,devient rapidement pâteux à l'air. UV(H_2O): 260(8400). IR(λ_{max}^{KBr}): 3,0μ (νOH),3,15μ (νNH),6,05μ (σNH_2),6,26μ (purine), 6,38, 6,26, 6,05, 3,0, 3,15, 3,41, 9,59, 8,30, 7,32, 8,93. SM.: 136(100,0,B+2H),164(85,9),44(85,2),107(83,5),194(73,4),

58(53,8),72(48,7),178(43,3),105(37,7),135(37,4,B+H)...250(5,4,M^+). Il est très difficile d'effectuer l'analyse élémentaire car une prise d'échantillon de 2,3mg augmente,sur la balance,d'environ 9,8 γpar minute.

Essais de séparation des composés 94 et 95

- par chromatographie sur papier (H_2O saturée de n-butanol)le mélange ne présente qu'une tache allongée de Rf.=0,39.La séparation n'est pas possible.

- suivant la technique de *Dekker*{329}.une solution de 30mg du mélange 94 + 95 dans 3ml de méthanol-eau 9:1 sont passés sur une colonne(10 x 1cm) de *Dowex 2*(OH^-,50-100 mesh).L'élution se fait avec le solvant MeOH-H_2O 9:1 et nous collectons des fractions de 5ml vérifiés par spectrophotomètre UV à une longueur d'onde de 260nm. Dès le second tube le produit apparait ;l'élution est terminée au tube 43.L'évaporation à sec permet d'obtenir 19mg d'un solide jaune qui,par RMN,se révèle être un mélange de 94 et 95 dans un rapport identique à celui que nous avions avant cet essai(∿ 55:45,RMN).

(Amino-3'-didésoxy-3',5'-β-D-ribofurannosyl)-9-adénine(96).

- A partir de 394mg(0,8 mmoles) de 88(contaminé par 28% de son anomère α) traités comme décrit pour la synthèse de 94 + 95 nous obtenons 158mg(79%) d'un solide brun qui est purifié par formation du picrate.Après libération de la base sous l'action d'une résine *Dowex 2* et recristallisation dans le mélange MeOH-H_2O,nous obtenons 113mg(56%) de 96.Le spectre de RMN révèle que ce composé contient 25% de l'anomère α.Pour les caractérisations nous tenons compte de cette contamination. CCM.Rf.=0,24(AcOEt-MeOH 1:1).Chromatographie sur papier .Rf.=0,30.Solide. F. 143,5-146,3°.$\{\alpha\}_D^{21}$= -35,3°(c=0,3,H_2O). UV.(H_2O): 260(13030);(tampon phosphate,pH 7,5): 258(13500). IR.(λ_{max}^{KBr}) :3,03μ (νOH),3,15μ (νNH),5,95μ (δNH_2),6,12, 6,23μ (purine),6,23,6,15,6,81, 7,29, 3,15, 3,03, 9,11, 9,27, 7,71, 7,53. RMN. :le spectre de RMN(D_2O) révèle que 96 est contaminé par

25% de l'autre anomère.(D_2O,100 MHz):τ =1,40,s,1p.(H-C2);τ =1,44, s,1p.(H-C8);τ =3,57,d,1p.,$J_{1',2'}$≃ 1,0 Hz(H-C1');τ ≃ 5,0,dd,1p.,$J_{2',3'}$ ≃ 6,0 Hz(H-C2'); τ=5,42,m,1p.(H-C4');τ =6,32.dd,1p.(H-C3');τ =8,09, d,3p.,$J_{4',5'}$=6,0 Hz(H_3-C5').L'adjonction de CF_3COOH amène une nette amélioration du spectre et permet de déplacer D_2O.(D_2O +CF_3COOH, 100 MHz): τ=1,38,s,1p.(H-C2);τ =1,46,s,1p.(H-C8);τ =3,74,d,1p., $J_{1',2'}$=2,5 Hz(H-C1');τ =4,86,dd,1p.,$J_{2',3'}$=6,4 Hz(H-C2');τ =5,45, qd,1p.,$J_{3',4'}$=7,0 Hz,$J_{4',5'}$=6,5 Hz(H-C4');τ =5,89,dd,1p.(H-C3'); τ=8,38,d,3p.(H_3-C5'). SM. 164(100,0),136(82,9,B+2H),44(78,6),135 (27,1,B+H),194(11,6),165(11.4),137(10,0),58(8,2),108(7,9),178(7.3)... 250(3,9,M^+).Du fait de la grande hygroscopicité de 96 l'analyse élémentaire ne donne pas des résultats reproductibles.La pesée d'un échantillon est rendue impossible car le poids d'une prise(3,0 mg) augmente rapidement sur la balance(9γ par minute).

(Amino-3'-didésoxy-3',5'-α-D-ribofurannosyl)-9-adénine (97).

- On part de 394mg(0,8 mmoles) de 89,contaminé par 30% de son anomère β et on procède comme lors de la préparation de 94 + 95.On obtient 120mg(60%) de produit brut qui donne après purification (picrate) et recristallisation(MeOH-H_2O) 69mg(34,5%) de 97.Ce composé renferme 28% de son anomère β (RMN). CCM.Rf.=0,24(AcOEt-MeOH 1:1). Chromatographie sur papier. Rf.=0,31(H_2O saturée de n-butanol). Solide. F. 225,3-229,8°déc.après une transition à 145,5-152°. $\{\alpha\}_D^{21}$= +19.5°(c=0,3,H_2O). UV.(H_2O)260(9360). IR.(λ_{max}^{KBr}) :2,99μ(νOH), 3,12μ (νNH),6,05μ (δNH_2),6,21,6,30μ(purine),6,05, 6,21, 6,30, 2,99, 3,12, 3,40, 7,04, 6,77, 8,28, 7,50. RMN.:le spectre de RMN(D_2O, 100 MHz) prouve que 97 est contaminé par 28% de 96(anomère β).(D_2O, 100 MHz): τ=1,28,s,1p.(H-C2); τ=1,41,s,1p.(H-C8); τ=3,15,d,1p., $J_{1',2'}$=4,6 Hz(H-C1'); τ=5,14.dd,1p.,$J_{2',3'}$=5.6 Hz(H-C2'):τ≃ 5,30, m,1p.(H-C4'); τ=6,24,dd,1p.,$J_{3',4'}$=8,8Hz(H-C3');τ =8,08,d,3p.,$J_{4',5'}$= 6,1 Hz(H_3-C5').L'adjonction de CF_3COOH modifie le spectre et améliore sa résolution.(D_2O + CF_3COOH,100 MHz): τ=1,34,s,1p.(H-C2); τ =1,42,s,1p.(H-C8); τ=3,22,d,1p.,$J_{1',2'}$=4,6 Hz(H-C1');τ =4,96,dd, 1p.,$J_{2',3'}$=5,6 Hz(H-C2'); τ=5,22,qd,1p.,$J_{3',4'}$=8,8 Hz,$J_{4',5'}$=6,5

Hz(H-C4'); τ=6,03,dd,1p.(H-C3'); τ=8,34,d,3p.(H_3-C5'). SM.194(100,0), 44(41,2),136(39,5,B+2H).107(26,2),164(22,2).135(15,8).45(14 1),72 (13,0) 195(12,5),178(10,3)...250(4,7,M^+).

(Amino-3'-désoxy-3'-β-L-érythrofurannosyl)-9-adénine (98).

- 239mg(0,5 mmoles) de 90(exempt de 91) sont traités selon la méthode décrite pour la préparation de 94 + 95.Nous obtenons 93mg (79%) de produit brut qui conduit,après purification(picrate) et recristallisation à 58mg(49%) de 98.CCM. Rf.=0,20(AcOEt-MeOH 1:2). Chromatographie sur papier.Rf.=0,40(H_2O saturée de n-butanol).Solide. F. 143-145°.$\{\alpha\}_D^{21}$= +83,5°(c=0,4,H_2O). UV.(H_2O) :260(12570). IR. (λ_{max}^{KBr}) :2,95μ (νOH),3,1μ (νNH),5,95μ (δNH_2),6,21,6,36μ (purine), 5,95, 6,21, 3,10, 2,95, 6,03, 9,24, 7,68, 6,80, 6,37, 7,51. RMN (D_2O,100 MHz) :τ =1,12,s,1p.(H-C2); τ=1,18,s,1p.(H-C8);τ =3,28,d, 1p.,$J_{1',2'}$=3,5 Hz(H-C1'); τ=5,30-5,70,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4').L'adjonction de CF_3COOH permet d'obtenir les paramètres qui manquent. (D_2O + CF_3COOH,100 MHz):τ =1,51,s,1p.(H-C2); τ=1,55,s,1p.(H-C8):τ = 3,78,d,1p.,$J_{1',2'}$=3,4 Hz(H-C1');τ =4,74,dd,1p.,$J_{2',3'}$=5,6 Hz(H-C2'); τ =5,28,td,1p.,$J_{3',4'a}$=$J_{3',4'b}$=8,3 Hz(H-C3'); τ=5,50-5,80,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4'). SM.:136(100,0,B+2H),164(70,0),194(45,6),135(35,5,B+H), 108(14,0),43(11,4),178(10,2),236(10,0,M^+),137(9,1),165(7,8).

$C_9H_{12}N_6O_2$ (236,2) Calc. C 45,77 H 5,12 N 35,58 %.
Tr. C 45,55 H 5,20 N 35,41 %.

(Amino-3'-désoxy-3'-α,β-D-érythrofurannosyl)-9-adénine (99 + 100).

- On part de 239mg(0,5 mmoles) du mélange de 92 et 93(60:40) et, en suivant le mode opératoire utilisé pour la préparation de 94 + 95,on obtient 89mg(76%) de produit brut.La purification(picrate) et la recristallisation(MeOH-H_2O) permettent d'obtenir 52mg (44%) d'un mélange de 99 et 100 qui sont dans un rapport 54:46 (RMN).Les caractérisations sont faites sur le mélange. CCM.Rf.=0,18 (AcOEt-MeOH 1:1). Chromatographie sur papier.Rf.=0,43(H_2O saturée de n-butanol).Solide.F. 136,7-141,4°. UV.(H_2O): 260(14940),(tampon phosphate,pH 7,5) :259(17900). IR.(λ_{max}^{KBr}):2.99μ (νOH),3,12μ (νNH).

6,03μ(δNH_2),6,25,6,32μ(purine),6,25, 6,32, 6,05, 2,99, 3,12, 7,10, 6,80, 7,52, 7,31, 9,56. RMN.(D_2O,100 MHz). Anomère β ,99(54%):τ=1,12, s,1p.(H-C2); τ=1,26,s,1p.(H-C8); τ=3,35,d,1p.,$J_{1',2'}$=3,0 Hz(H-C1'); τ =5,30.5,60,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4'). Anomère α,100(46%): τ=1,08,s, 1p.(H-C2); τ=1,26,s,1p.(H-C8);τ =3,08,d,1p.,$J_{1',2'}$≈ 5,0 Hz(H-C1'); τ =5,30-5,70,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4').La résolution du spectre est considérablement améliorée par adjonction de CF_3COOH.(D_2O+CF_3COOH, 100 MHz): Anomère β : τ=1,48,s,1p.(H-C2); τ=1,52,s,1p.(H-C8);τ = 3,78,d,1p.,$J_{1',2'}$=3,4 Hz(H-C1'); τ=4,76,dd,1p.,$J_{2',3'}$=6,1 Hz(H-C2'); τ =5,28,td,1p.,$J_{3',4'a}$=$J_{3',4'b}$=8,5 Hz(H-C3');τ =5,50-5,80,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4'). Anomère α: τ=1,52,s,1p.(H-C2); τ=1,57,s,1p.(H-C8);τ = 3,58,d,1p.,$J_{1',2'}$=5,3 Hz(H-C1'); τ=5,04,t,1p.,$J_{2',3'}$=5,5 Hz(H-C2'); τ ≈5,40,m,1p.(H-C3');τ =5,50-5,80,m,2p.(H_a-C4',H_b-C4'). SM.:164 100,0),136(91,1,B+2H),194(63,9),135(24,2,B+H),178(11,4),108(10,4), 148(9,6),165(7,8),137(5,2),236(5,0,M^+).

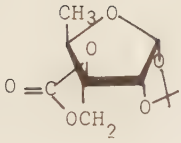
$C_9H_{12}N_6O_2$	(236,2)	Calc.	C 45,77	H 5,12	N 35,58 %
		Tr.	C 45,82	H 4,93	N 35,45 %.

Grâce à l'$\{\alpha\}_D$ du nucléoside de configuration β-*L-érythro* et celui du mélange nous pouvons calculer que l'anomère α a un $\{\alpha\}_D^{21}$ valant environ + 78°.

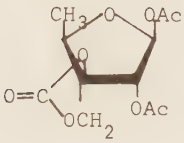
Essais de désamination de 96 et de 99 + 100 par l'adénosine désaminase.

- Nous avons utilisé l'adénosine désaminase d'intestin de veau *Boehringer*, suspension à 2mg/ml d'enzyme d'activité spécifique environ 200 U/mg.On ajoute 0,1ml d'une dilution de la préparation d'enzyme(=1,0U/ml)respectivement à 2,8ml d'une solution 10^{-4}M de 96 et à 2,8ml d'une solution 10^{-4}M de 99+100.dans un tampon phosphate 0,05M,pH 7,5.La réaction est suivie à 37° par enregistrement du spectre UV à 265 mμ toutes les 30 secondes durant 10 minutes, puis toutes les 10 minutes durant 6 heures.Aucune modification n'apparait au cours du temps,alors que dans lesmêmes conditions l'adénosine est très rapidement désaminée(disparition du maximum à 258nm, apparition d'un maximum à 252 nm).

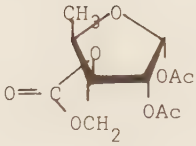
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III.2.



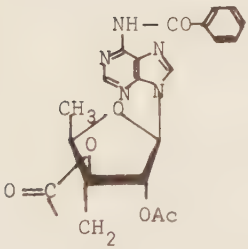
101



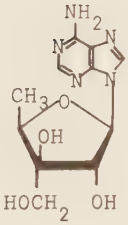
102



103



104



106

105 = isomère de 104

III.2.PREPARATION DES NUCLEOSIDES A SUCRES RAMIFIES

III.2.1. Généralités

Nous avons choisi la même méthode de condensation que celle utilisée pour la préparation des aminonucléosides,c'est à dire que nous avons opposé le sucre bloqué au sel mercurique de la base purique en présence de $TiCl_4$ dans un solvant halogéné.

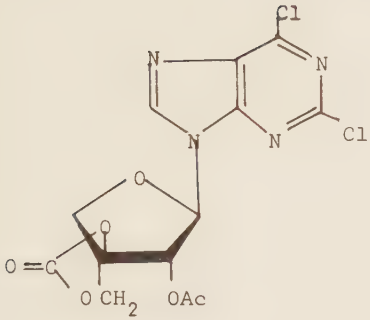
La facilité de mise en oeuvre de cette méthode et le fait qu'elle permette d'effectuer des synthèses sur de très petites quantités expliquent qu'un grand nombre de nucléosides de l'adénine à sucre ramifié aient été préparés de cette façon.

Nos travaux dans cette série suivent une voie parallèle à ceux effectués sur les apiosides par *Perini,Carey et Long*{50}ainsi que par *J.Tronchet*{41,60,83,337}dans notre laboratoire.

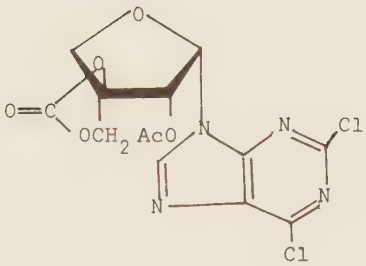
Perini et coll.{50}ont utilisé pour synthétiser l'apioside une voie qui consiste à condenser le sucre bloqué avec la 2,6-dichloropurine soit dans du nitrométhane en présence d'un catalyseur,soit par fusion simple:

- dans le nitrométhane,en présence d'acide dichloroacétique,le rendement est de 51% et seul l'isomère α (A) est formé.
- par fusion simple(160°),en présence d'acide dichloroacétique,le rendement est de 58% mais on a un mélange des anomères α(A) et β(B).

Par traitement à l'ammoniaque,ces nucléosides sont débloqués et le groupement chloro en 6 remplacé par un groupe amino:les auteurs obtiennent ainsi des nucléosides dérivés de la chloro-2-adénine.

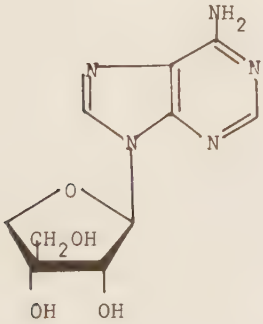


A

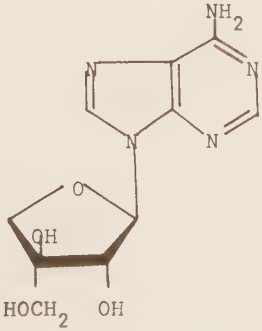


B

J.Tronchet {41,60,83, 337}préféra condenser le sucre bloqué avec le sel mercurique de la base en présence de $TiCl_4$.Elle prépara ainsi les nucléosides(analogues de l'adénosine) dérivés de l'hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-β-*D*-érythro-furannose(C) et de l'hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-α-*L*-thréofurannose (D).



C



D

Nous avons,pour notre part,préparé un nucléoside à partir du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose 62. Les difficultés rencontrées avec les composés ramifiés de configuration *arabino* nous ont fait abandonner cette série.

III.2.2. Protection des hydroxyles

III.2..2.1. Généralités

Les groupements les plus utilisés pour bloquer les hydroxyles libres des sucres dans la synthèse de nucléosides sont soit les groupements esters(O-acétyles,O-benzoyles...) soit éthers(O-benzyle... facilement éliminables pour redonner le sucre libre dans des conditions douces.Le problème supplémentaire posé par cet homologue de l'apiose est que,comme pour ce dernier,il faut bloquer la configuration en 3,3' afin d'éviter une isomérisation possible lors de l'hydrolyse du groupement isopropylidène,le groupement hydroxyméthyle pouvant alors former un nouveau cycle furannique par attaque de C-1.

Perini et coll.{50}ont résolu le problème en bloquant O-3 et O-3' par un carbonate cyclique,cette réaction étant effectuée par du N,N'-carbonyldiimidazole dans le THF.

J.Tronchet{41,60,83, 337}choisit d'utiliser des restes benzyles, comme groupements bloqueurs,qui lors de l'hydrolyse de l'isopropylidène ne migrent pas et qu'on peut enlever par hydrogénolyse.Cette di-O-benzylation s'effectue aisément par la technique de *Brimacombe* {338}.

Le bloquage par un reste acétyle est défavorable car ces groupe-

ments migrent facilement et lors de l'hydrolyse de l'isopropylidène-1,2 il peut y avoir une isomérisation.

Pour notre part,nous avons préparé le carbonate cyclique par action sur le sucre hydroxylé de phosgène en milieu pyridinique,selon la méthode utilisée par *J.M.Bourgeois*{76}.

III.2.2.2. Préparation de l'ester carbonique du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-*D*-xylofurannose (101).

Le traitement de 62 par du phosgène en milieu pyridinique conduit avec un bon rendement(61%) à l'ester carbonique 3,3'(101) qui est un solide cristallin(F. 75-76°).

Ce produit ne donne qu'une tache par chromatographie en couche mince(éther,Rf =0,76) et qu'un pic par chromatographie en phase gazeuse ($V_{RR}^{180°}$=1,25).

Le spectre de RMN (voir figure 50) ne donne que peu de renseignements sur la conformation privilégiée de la molécule car seules les constantes $J_{1,2}$ et $J_{4,5}$ sont présentes ($J_{1,2}$=4,2 Hz,$J_{4,5}$= 6,4 Hz).Toutefois,nous pouvons penser que l'ester carbonique apporte peu de modifications à la conformation privilégiée de 62(voir II.6.) et que 101 adopte également la conformation ^3E.

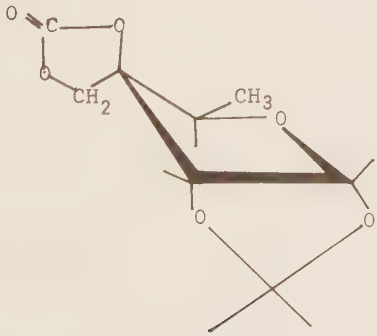
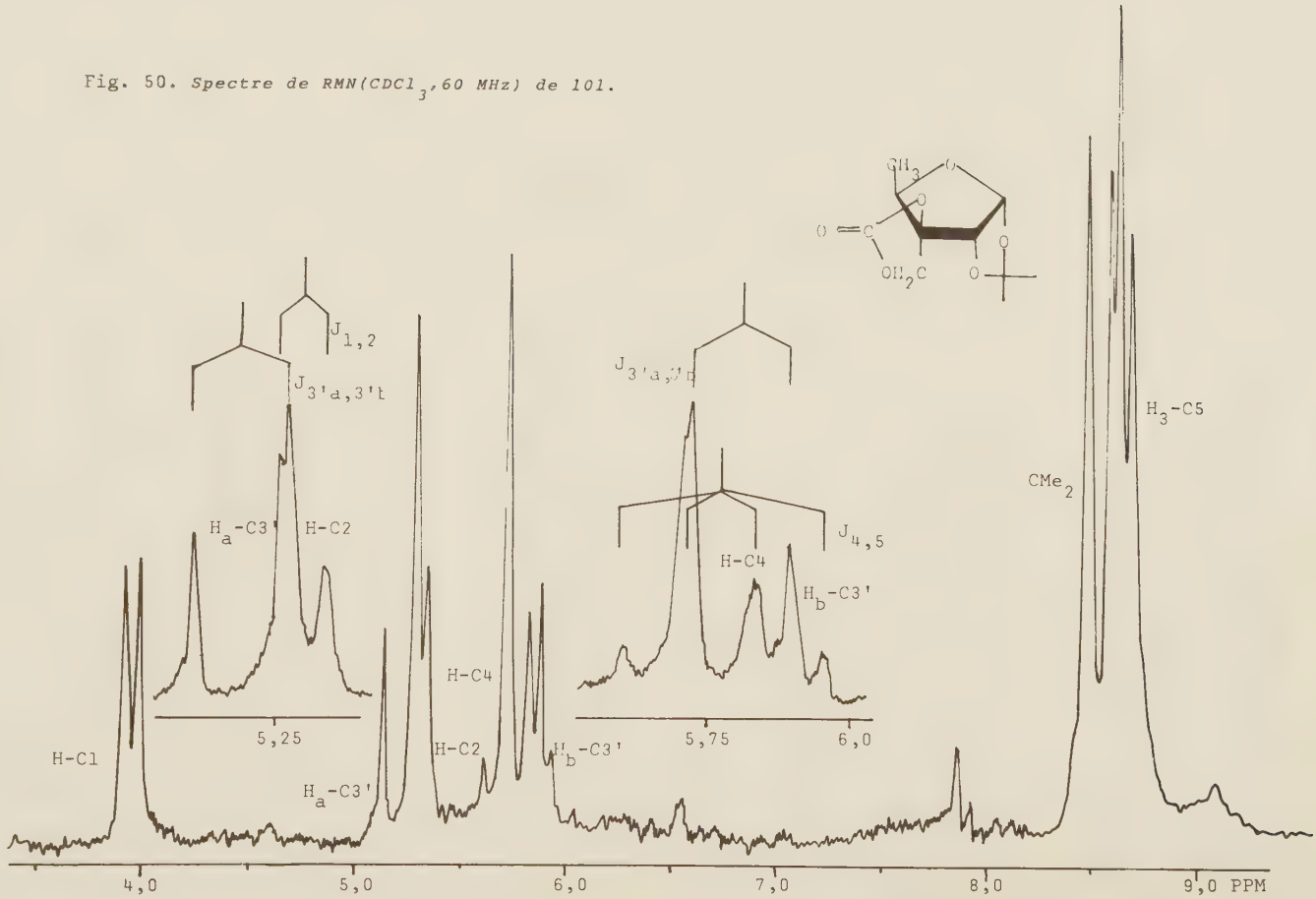


Fig. 50. *Spectre de RMN($CDCl_3$,60 MHz) de 101.*

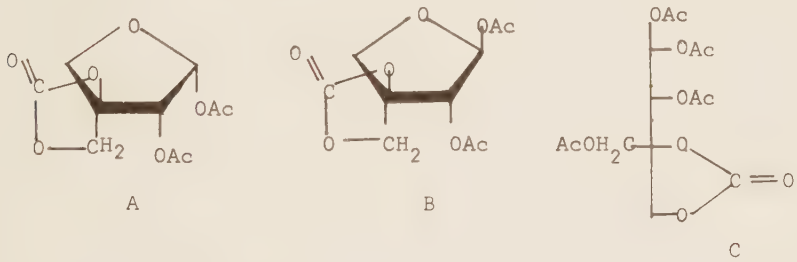


III.2.3. Hydrolyse de l'isopropylidène et acétylation en 1,2

III.2.3.1. Généralités

Classiquement,en chimie des nucléosides,les groupements O-isopropylidènes-1,2- sont acétolysés par l'anhydride acétique en milieu acide(acide acétique additionné d'acide sulfurique){339}.

Perini et coll.,{50}en utilisant cette technique obtiennent le dérivé di-O-acétyle-1,2 (42-59%) : par RMN,ces auteurs remarquèrent qu'il s'agit d'un mélange des anomères β (A,30%) et α (B 70%).A côté de ces composés cristallins ,ils ont isolé un sirop (40-49%) qui s'est révélé être un dérivé linéaire,le tétra-O-acétyl-1,1,2,4-O-carbonyle-3,5-apiose C.



J.Tronchet{41.60,83,337}préféra hydrolyser les groupements O-isopropylidènes-1,2 à chaud (70°) par l'acide acétique dilué.Le produit hydrolysé est immédiatement acétylé dans un mélange anhydride acétique-pyridine.Le rendement global est de 59%.

Le spectre de RMN de ce composé indique qu'il s'agit du mélange des anomères β(D) et α(E) dans un rapport 30:70.

Pour notre part,nous avons choisi la méthode d'acétylation directe utilisée par *Perini et coll.*{50 }.

III.2.3.2. Préparation des dérivés di-O-acétylés-1,2 (102 et 103).

L'acétylation de 101(anhydride acétique) en milieu acide acétique glacial additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré conduit à un liquide jaune(87,2%) qui révèle par chromatographie(éther) une tache principale de Rf. 0,43.

Après chromatographie préparative (éther) nous obtenons un solide (F.=87,0-89.5°,67,1%),chromatographiquement homogène,qui,par CGL, donne deux pics ($V_{RR}^{180°}$=5,53 et 6,60) qui sont dans un rapport 61:39 (autre essai 57:43).

Par RMN,nous constatons qu'il s'agit du mélange des anomères α (103) et β(102)(dans un rapport 59:41).L'attribution de la configuration en C-1 est effectuée sur la base de la valeur de la constante $J_{1,2}$(anomère β:$J_{1,2}$ <0,5 Hz;anomère α:$J_{1,2}$=4,5 Hz).Si nous calculons par la formule de *Karplus*{251}modifiée par *Stevens*{253}, les angles dièdres $\phi_{1,2}$ correspondants à ces valeurs,nous voyons qu'ils valent respectivement 90-100° et 31°.Ces angles correspondraient parfaitement avec des relations équatoriale-quasi(angle 90-100°) et axiale-quasi(angle 20-30°),ce qui nous amène à supposer que la conformation privilégiée de 102 et 103 est identique à celle de 62 et 101,soit ^3E.

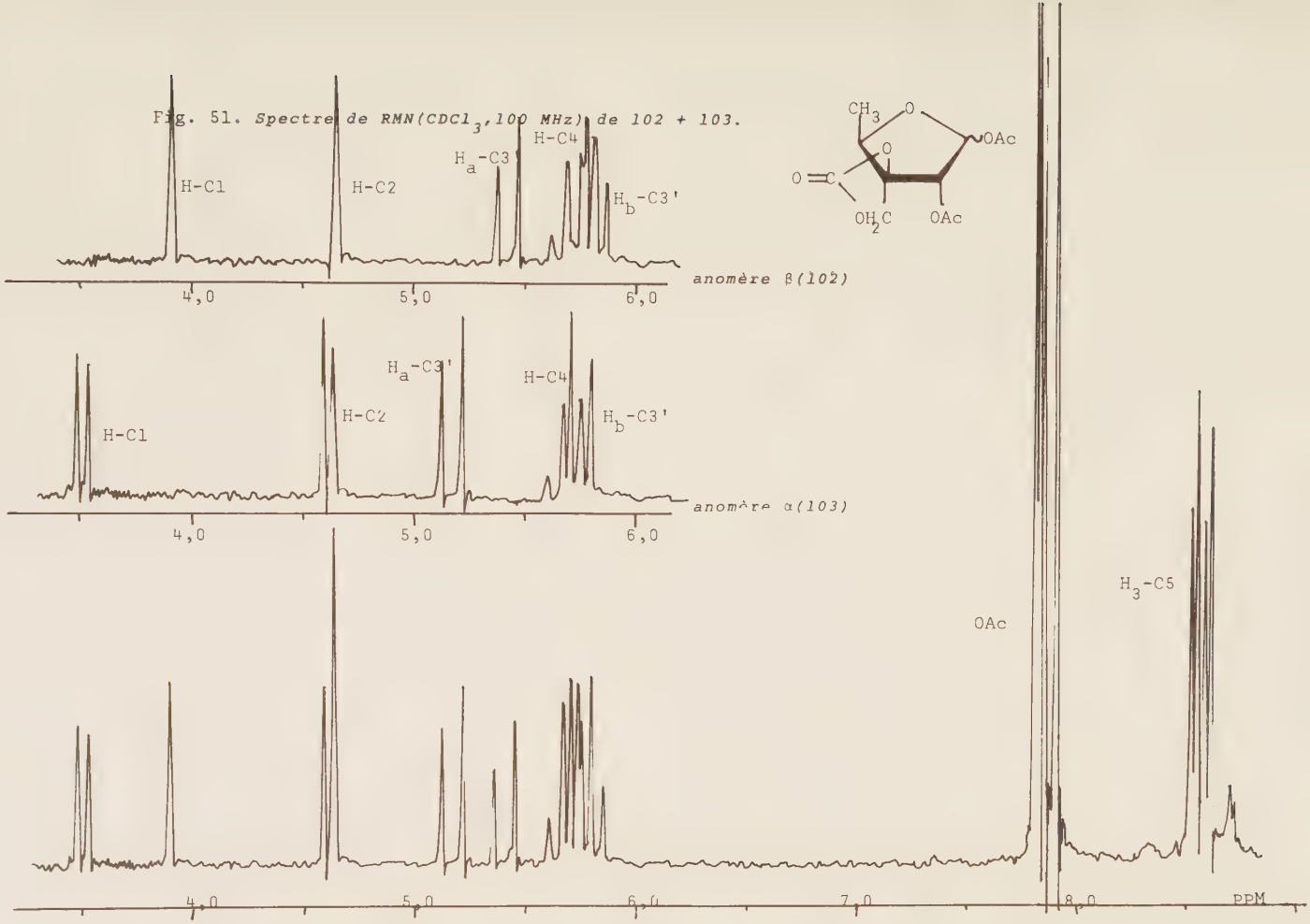
Il convient de remarquer que,dans notre cas,nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence éventuelle d'un composé linéaire, homologue supérieur de celui trouvé par *Perini et coll.*{50}lors de leurs travaux.

III.2.4. Synthèse du nucléoside à sucre ramifié

III.2.4.1. Préparation des nucléosides bloqués

Le traitement du mélange de 102 et 103 par de la chloromercuri-N-benzoyladénine{272,301-302}en présence de $TiCl_4$ selon la technique de *Prokop et Murray*{303}conduit à un solide(82%) qui révèle par chromatographie(AcOEt-MeOH 9:1) une tache de Rf.=0,63 et une autre

Fig. 51. *Spectre de RMN($CDCl_3$, 100 MHz) de 102 + 103.*



de Rf.=0,47.

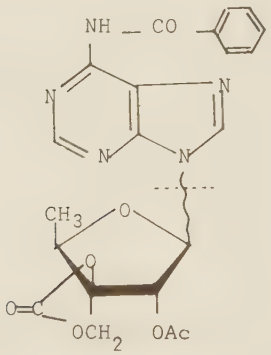
Par chromatographie préparative(AcOEt-MeOH 9:1) nous isolons ces deux produits qui sont dans un rapport 14,5:85,5.

Le produit majeur(Rf.=0,47) est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane.La caractérisation révèle qu'il s'agit de l'(0-acétyl-2'-0-carbonyl-3',3'-désoxy-5'-hydroxyméthyl-3'-β-D-xylofurannosyl) -9-N-benzoyladénine 104.

Il s'agit d'un solide(F. 109,9-111,0°)dont l'$\{\alpha\}_D$ vaut +21,1° ($CHCl_3$).Le spectre UV montre que 104 présente un maximum d'absorption à λ280 nm (ε=10700).Cela confirme{316-318} que le sucre est bien fixé sur N-9 et non pas sur N-7 de la base.Cette bande correspond à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ {319}.

Le spectre de RMN (voir figure 52 page suivante) permet de déterminer la configuration de C-1'.La valeur de la constante $J_{1',2'}$ (2,5 Hz) est caractéristique d'une disposition *trans* de H-C1' et H-C2'.

Le spectre de masse (voir figure 53)prouve la masse moléculaire (m/e 453) de 104.

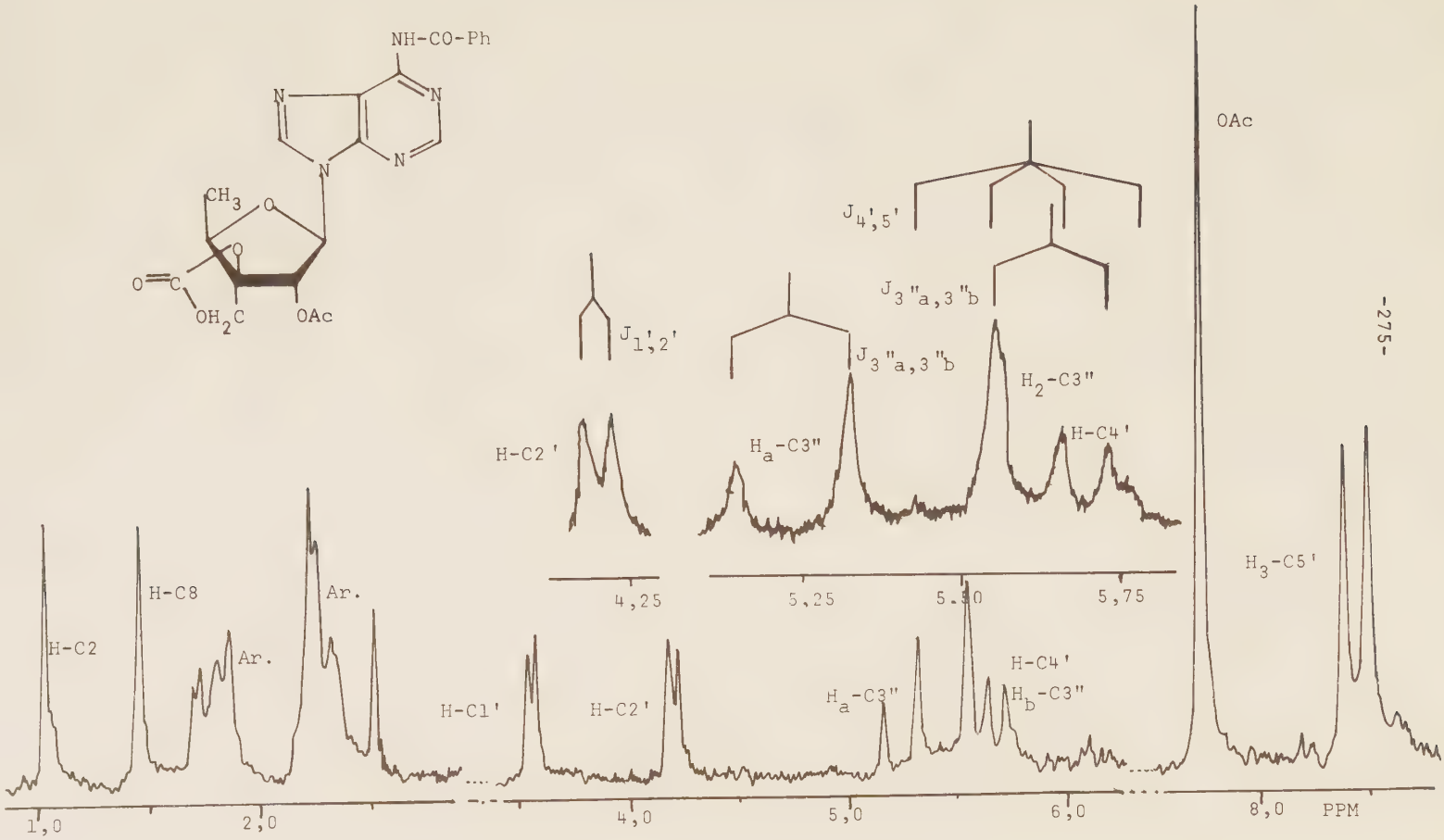


N-benzoyladénine m/e 238

Sucre m/e 215

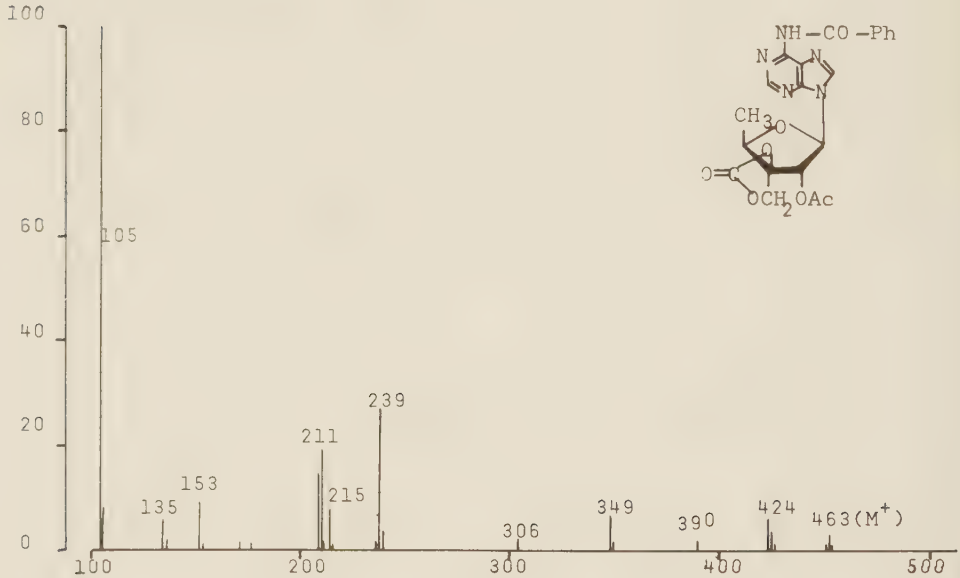
Nous constatons la présence du pic moléculaire et d'un pic à M^+-29 (m/e 424) qui provient de la perte de CHO(voir III.1.4.2.). Le pic de base est à m/e 105 (fragment $\overset{+}{O}\equiv C$-Ph).Le départ de ce fragment permet d'expliquer les pics à m/e 349(M^+-105) et à m/e 135(B+2H-105).

Fig. 52. *Spectre de RMN ($CDCl_3$,100 MHz) de 104.*



Le spectre présente les pics correspondants à la scission nucléosidique(m/e 239(B+H) et 215).Les départs des groupements acétyle (CH_3CO (43),CH_3COO (59),CH_3COOH(60)) et carbonate(CO_2(44),HCO_3(61) {340})ne sont pas visibles. Toutefois,il se pourrait que le pic à m/e 153 provienne du départ de H_2CO_3(sucre-62){340}.

Fig.53. *Spectre de masse de 104.*



Le produit mineur (Rf.=0,63) est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane : la caractérisation de ce produit permet de supposer qu'il s'agit d'un isomère de 104 mais pas de déterminer sa structure exacte.

Il s'agit d'un solide(F. 125,0-128,7°) dont l'$\{\alpha\}_D$ vaut +275,5°. Le spectre UV présente des bandes d'absorption à λ327 nm (ε15780) et λ 281 nm(ε 7690).Seule une modification de la base permet d'expliquer la bande à 327 nm.

Si nous considérons le spectre IR ,nous constatons la présence des bandes dues aux stretching >C=O des groupements carbonate,acétyle et benzamide (respectivement à 5,50μ ,5,68μ et 6,09μ).

Le spectre de RMN(voir figure 54 page suivante) permet de déterminer que les protons H-C1' et H-C2' sont en disposition *trans* ($J_{1',2'}$=1,0 Hz).Par rapport au spectre de 104 nous pouvons remarquer que,d'une part,H-C2' apparait à un champ plus élevé(τ=5,56 au lieu de τ=4,20)et que,d'autre part,le groupement acétyle donne un signal à un τplus élevé (τ=8,28) que celui du composé 104(τ=7,73). En ce qui concerne H-C2',son déplacement chimique est principalement conditionné par la nature des substituants fixés sur les carbones voisins.La modification observée pour ce proton entre 104 et 105 pourrait éventuellement provenir d'une inversion de l'acétyle en C-2'.

Le déplacement de l'acétyle est,quant à lui,modifié suivant l'effet de l'anisotropie de la double liaison 7,8 de la purine sur ce groupement.

Le spectre de masse (voir figure 55)présente un grand nombre de pics identiques à ceux du composé 104 dont nous avons étudié le spectre précédemment.

De ces considérations nous pouvons tirer que 105 est un isomère de 104 dont le sucre est peu modifié(éventuellement acétyloxy en C-2' inversé),dont la base est fixée en *trans* par rapport à l'acétyle en C-2' et est probablement modifiée par rapport à celle de 104.

Fig.54. *Spectre de RMN($CDCl_3$ 100 MHz) de 105.(isomère de 104)*

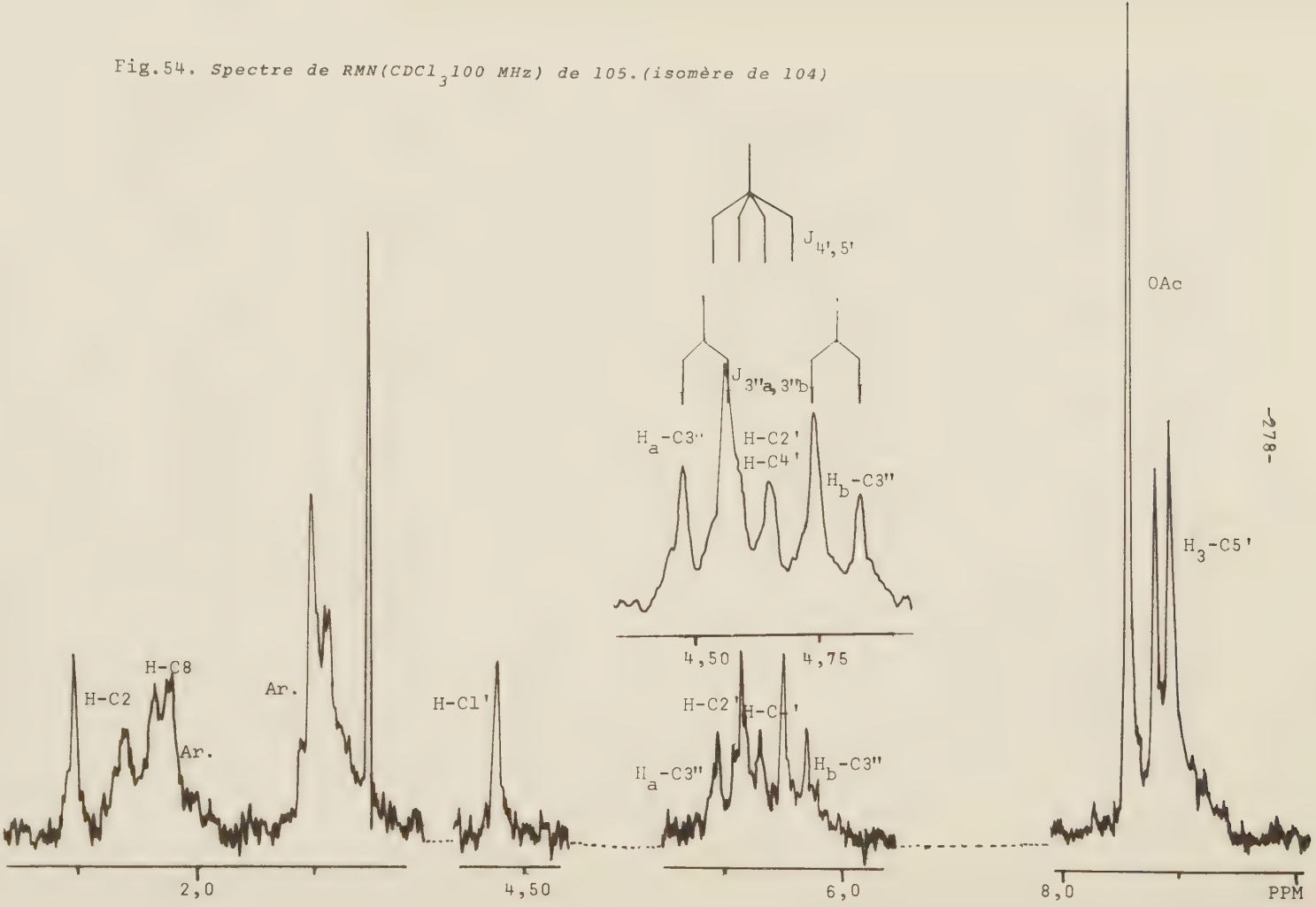
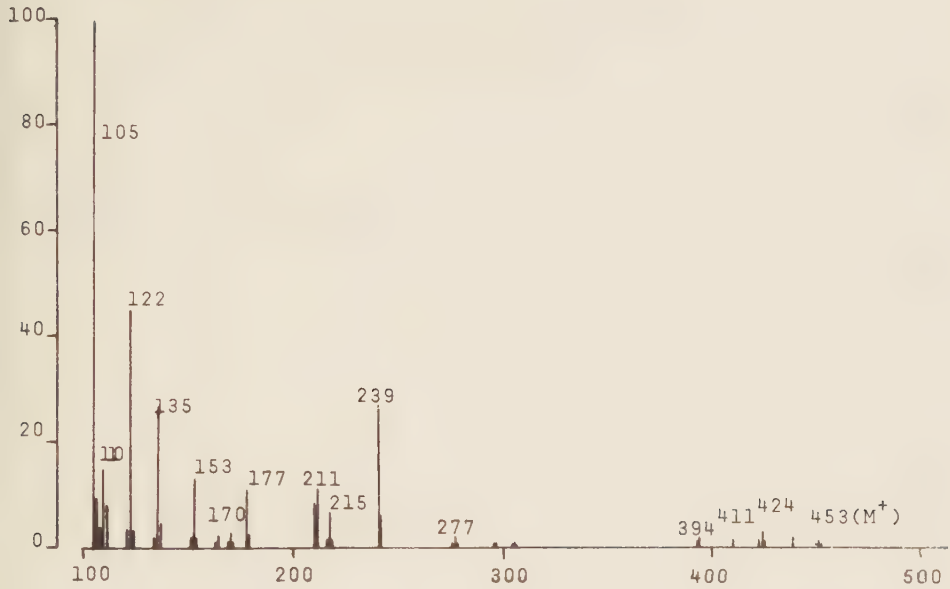


Fig.55. *Spectre de masse de 105.*



III.2.4.2. Préparation du (désoxy-5'hydroxyméthyl-3'-β-D-xylofurannosyl)-9-adénine (106).

Le traitement de 104 par du méthanolate de sodium en milieu méthanolique conduit à un solide(76%) qui est recristallisé dans le mélange MeOH-H_2O.

Ce composé est très hygroscopique; l'analyse élémentaire du carbone et de l'azote faite sur des prises après des laps de temps croissant montre que les pourcentages d'azote et de carbone diminuent progressivement.

Les caractérisations sont faites sur un échantillon utilisé immédiatement après séchage à 40° sous vide poussé (5.10^{-2} *Torr*).

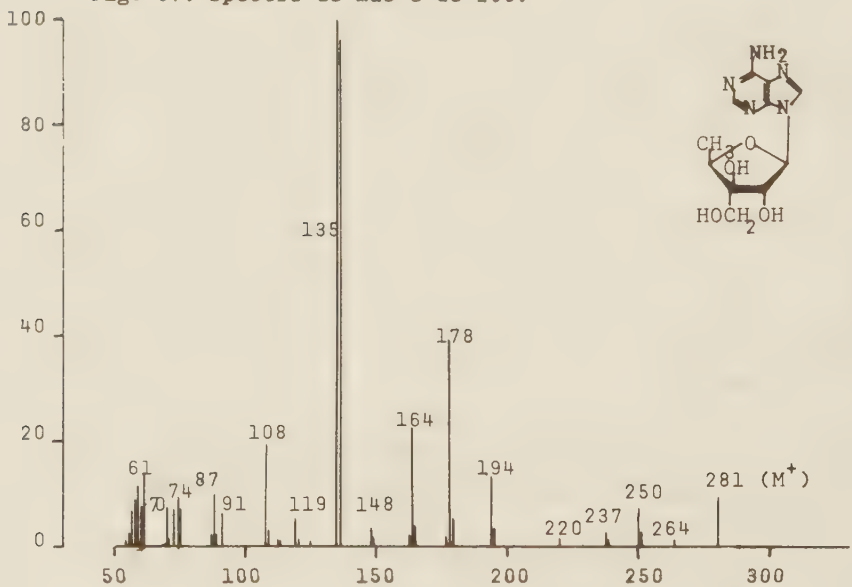
106 présente un $\{\alpha\}_D$ (-28,2°) comparable à celui de la β-D-xylofurannosyl-adénine (-36°{310}).

Le spectre UV(λ_{max} 260 nm, ε11950) confirme la fixation du sucre sur le N-9 de l'adénine{316-318}.

L'examen du spectre de RMN (voir figure 56 page suivante) montre que la constante $J_{1',2'}$ est faible (1,5-2,0 Hz),ce qui établit la configuration β de 106.

Le spectre de masse de 106 (voir figure 57) présente la plupart des signaux habituellement rencontrés dans les SM de nucléosides {331-333}.Il présente notamment de grandes similitudes avec ceux de l'adénosine ou de ses analogues{328}.

Fig. 57. *Spectre de masse de 106.*



La figure 58 reproduit les spectres de l'adénosine et de la β-D-xylofurannosyl-9-adénine{328}.

Fig.56. *Spectre de RMN(DMSO + D_2O + CF_3COOD, 100 MHz) de 106.*

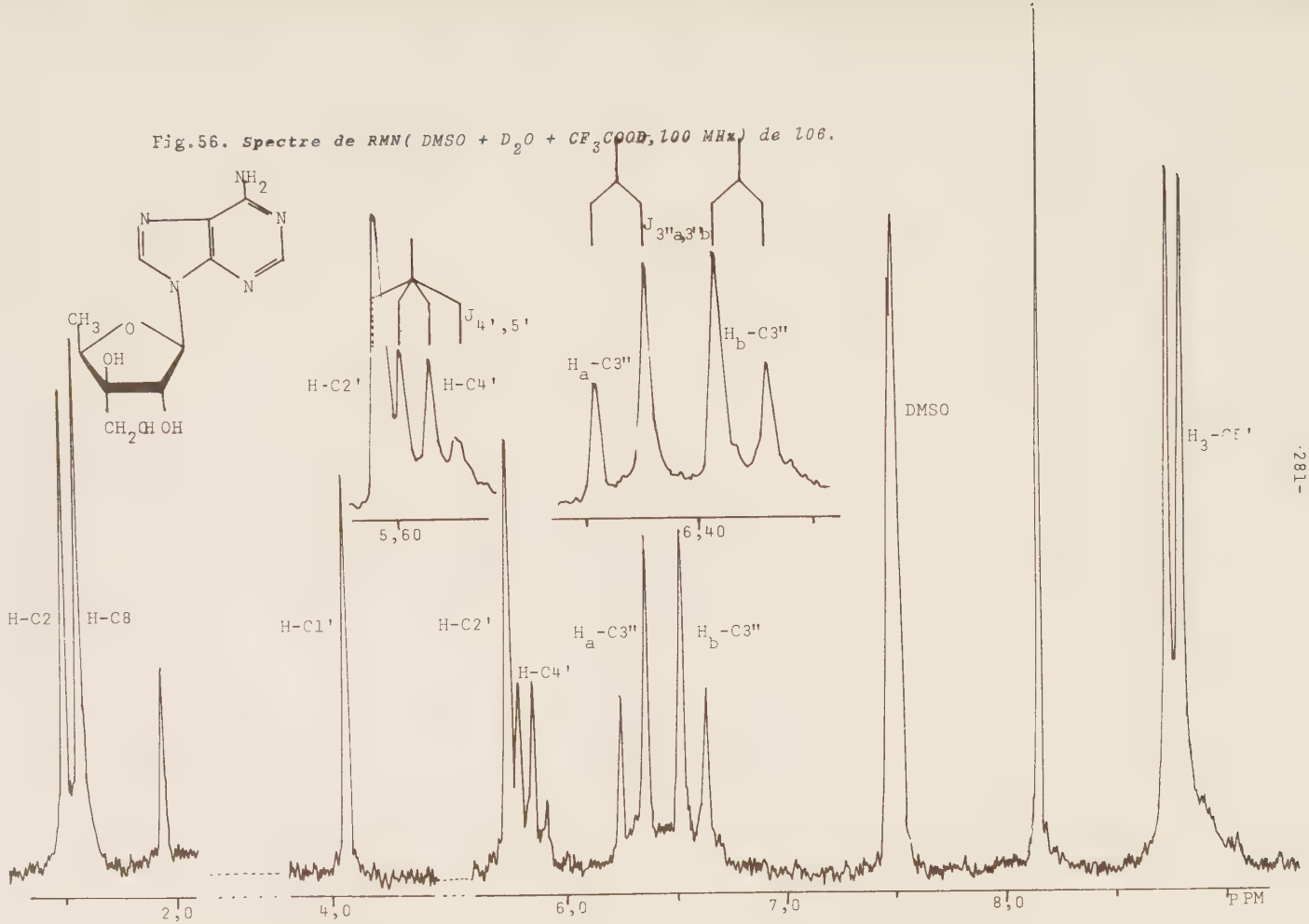
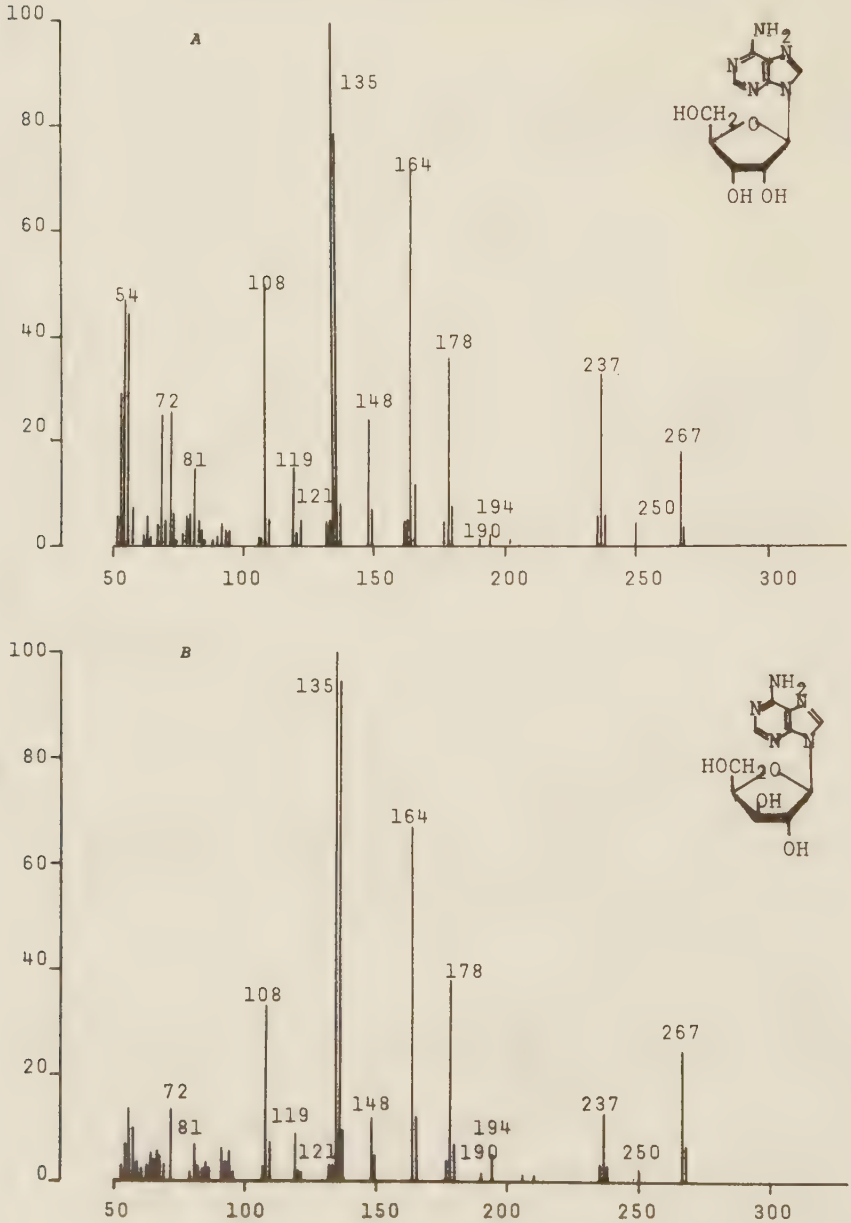
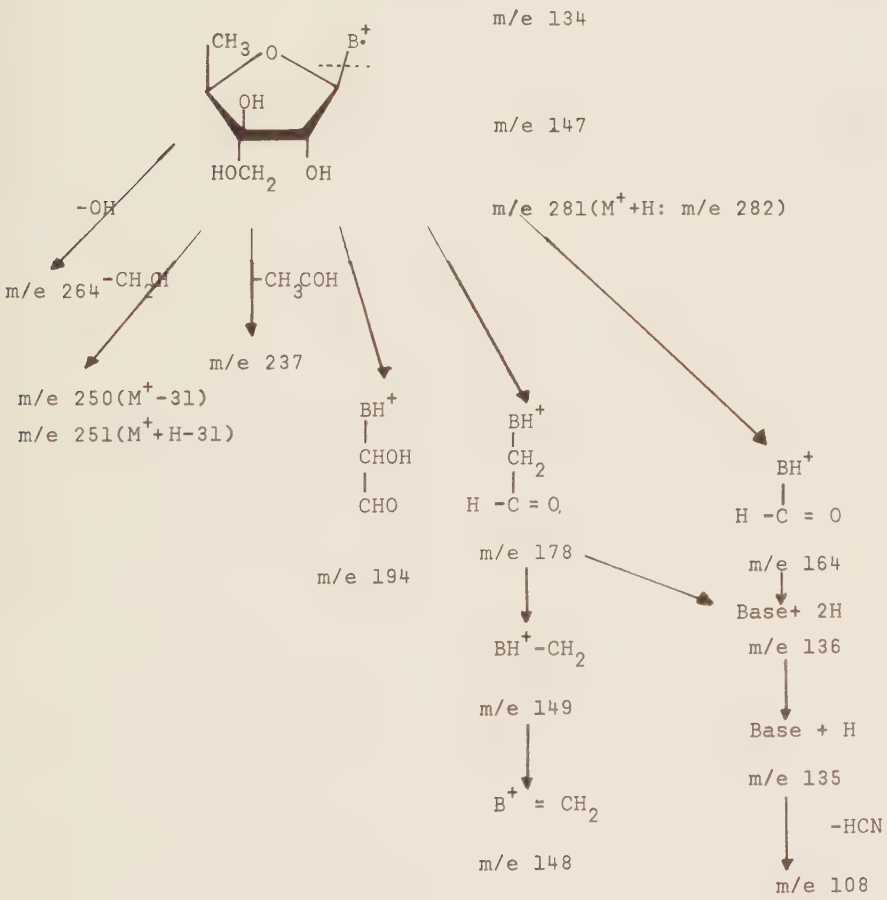


Fig.58. *Spectres de masse de l'adénosine(A) et de la β-D-xylofurannosyl-adénine (B).(d'après {328 }).*



Cette grande ressemblance provient du fait que,vu la haute densité électronique de la base purique,les fragments chargés les plus abondants sont ceux qui comportent la base et éventuellement les carbones C-1' et C-2' au niveau desquels il n'y a pas de différence entre l'adénosine et 106,tandis que les fragments provenant du groupement glycosyle ont une faible abondance.

Nous pouvons schématiser les voies de dégradation principales:

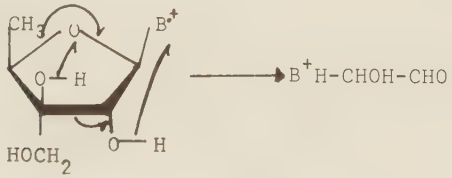


Ce schéma amène quelques remarques:

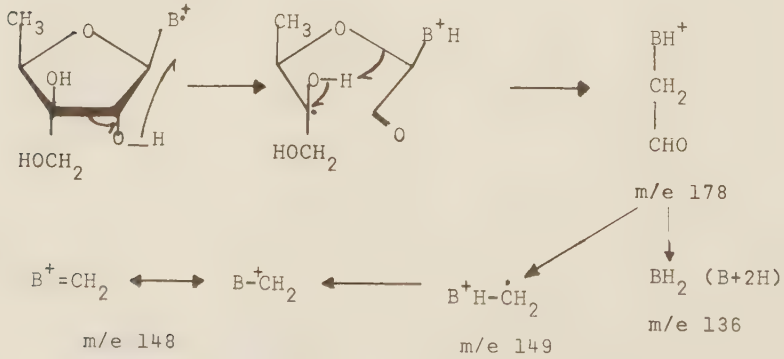
- le pic correspondant à la perte d'un fragment -OH(M^+-17,m/e 464) est très faible,ce qui correspond aux observations faites par *J. Tronchet*{60}sur le nucléoside ramifié en C-3' de configuration *thréo*.

- l'ion,m/e 251,pourrait provenir de la perte de formaldéhyde;cependant,comme *Shaw*{328}démontra qu'avec les dérivés de l'adénosine ce fragment ne se forme pas lorsque l'hydroxyméthyle en C-5' est en disposition *trans* par rapport à la base,nous pouvons penser qu'il s'agit plutôt du départ de $-CH_2OH$ depuis l'ion M^++H.La scission de ce fragment,qui explique aussi le pic à m/e 250(M^+-31),est fréquente dans les spectres d'analogues de l'adénosine.

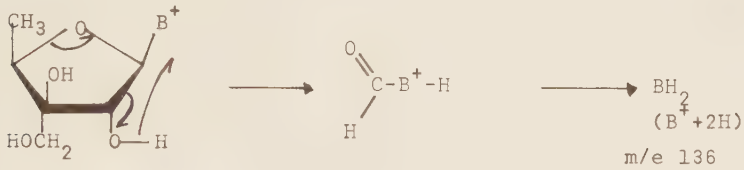
- l'ion m/e 194,correspond à la base +60.Il s'agit d'un fragment contenant la base,C-1' et C-2'{334}.Il se forme ainsi :



- l'ion m/e 178 (B^+ +44) se retrouve dans le spectre de masse de la plupart des analogues de l'adénosine,le mécanisme de formation le plus probable est :



- l'ion à m/e 164(B +30) est un fragment qui contient la base,l'oxygène du cycle furannique et le carbone C-1'.Il se forme ainsi :



- les ions les plus caractéristiques sont sans doute B +H (m/e 135) et B + 2H(m/e 136) qui proviennent soit de l'ion m/e 178,soit de celui de masse m/e 164.L'ion B + H élimine le fragment HCN pour donner un pic à m/e 108.

III.2.4.3. Conformation des nucléosides à sucres ramifiés

Nous avons tenté d'étudier par RMN la conformation de ces composés en solution ($CDCl_3$).

Etant donné l'absence de proton en C-3', la seule constante de couplage utilisable est $J_{1',2'}$ qui possède une valeur faible(2,5 Hz (104); 1,5-2,0 Hz(106)),ce qui implique une relation équatoriale-équatoriale ou équatoriale-quasi des protons H-C1' et H-C2'.

Les conformations comportant de telles dispositions relatives de H-C1' et H-C2' sont comprises entre ^4T_o et $^3T_4$ (voir cycle conformationnel sous II.6.).

Si nous admettons que nos molécules possèdent trois groupements à forte exigence stérique : la base,le méthyle en C-5' et l'hydroxyméthyle en C-3',nous pouvons voir quelle sera leur position dans les diverses conformations possibles :

Voir tableau 37 page suivante .

Tableau 37 . *Position des groupements volumineux suivant la conformation.* (a=axial, q=quasi, e=équatorial)

Conformation	Base	CH_3 en C-5'	CH_2OH en C-3'
${}^4T_o$	a	a	a
E_o	a	a	q
${}^1T_o$	a	a	q
${}^1E$	a	q	q
${}^1T_2$	a	e	q
E_2	a	e	q
${}^3T_2$	a	e	e
${}^3E$	q	e	e
${}^3T_4$	q	e	e

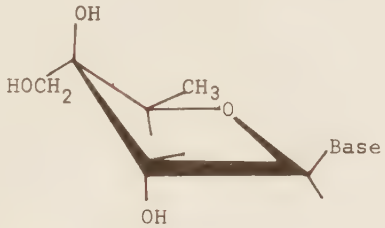
Du point de vue des exigences stériques les formes les plus favorables sont donc ${}^3E$ et ${}^3T_4$.

Nou pouvons également calculer les angles dièdres $\phi_{1',2'}$ correspondant à nos contantes de couplage.Nous pouvons utiliser la règle de *Karplus*{251}modifiée par *Abraham et coll.*{246},car,si on peut admettre{253}que la présence de deux oxygènes sur le carbone C-1 réduit d'environ 1,5 Hz la valeur de $J_{1,2}$ *anti*,la comparaison des paramètres des spectres de l'uridine (N-nucléoside) et de la β-pseudouridine(C-nucléoside) décrits par *Blackburn et coll.*{341} indique que cet effet est sans doute très faible,en tous cas inférieur à 0,5 Hz,pour les nucléosides.

Nous obtenons des angles $\phi_{1',2'}$ de 123° pour le composé 104 et 116-120° pour le composé 106.Ces valeurs sont très proches de la valeur mesurée sur un modèle de *Dreiding* pour une conformation ${}^3E$.

Nous pouvons admettre par conséquent que les composés 104 et 106 adoptent ^{3}E comme conformation privilégiée.

(106)



III.2.5. Essai de désamination du nucléoside débloqué(106)

Puisque,comme nous l'avons déjà vu,l'activité des nucléosides est conditionnée principalement par la rapidité avec laquelle ils sont détruits par l'adénosine-désaminase et par leur plus ou moins grande aptitude à être phosphorylés,nous avons soumis 106 à un test de désamination par l'adénosine-désaminase.

Nous pouvons comparer sur des graphiques l'activité de l'enzyme sur l'adénosine (A),106 (B),1'(hydroxyméthyl-3'-β-D-érythrofuranosyl)-9-adénine (C) et 1'(hydroxyméthyl-3'-α-L-thréofurannosyl)-9-adénine (D),ces deux derniers corps ayant été synthétisés par *J.Tronchet*{41,60}.

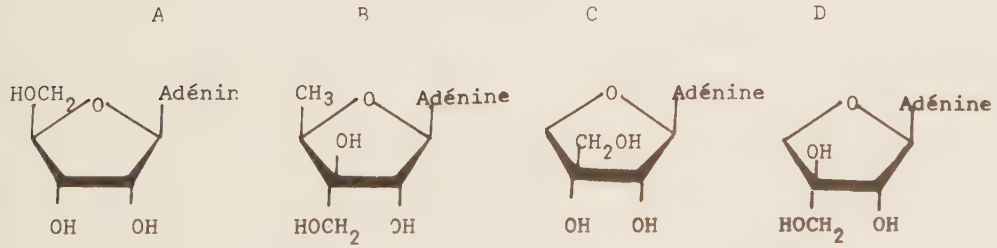
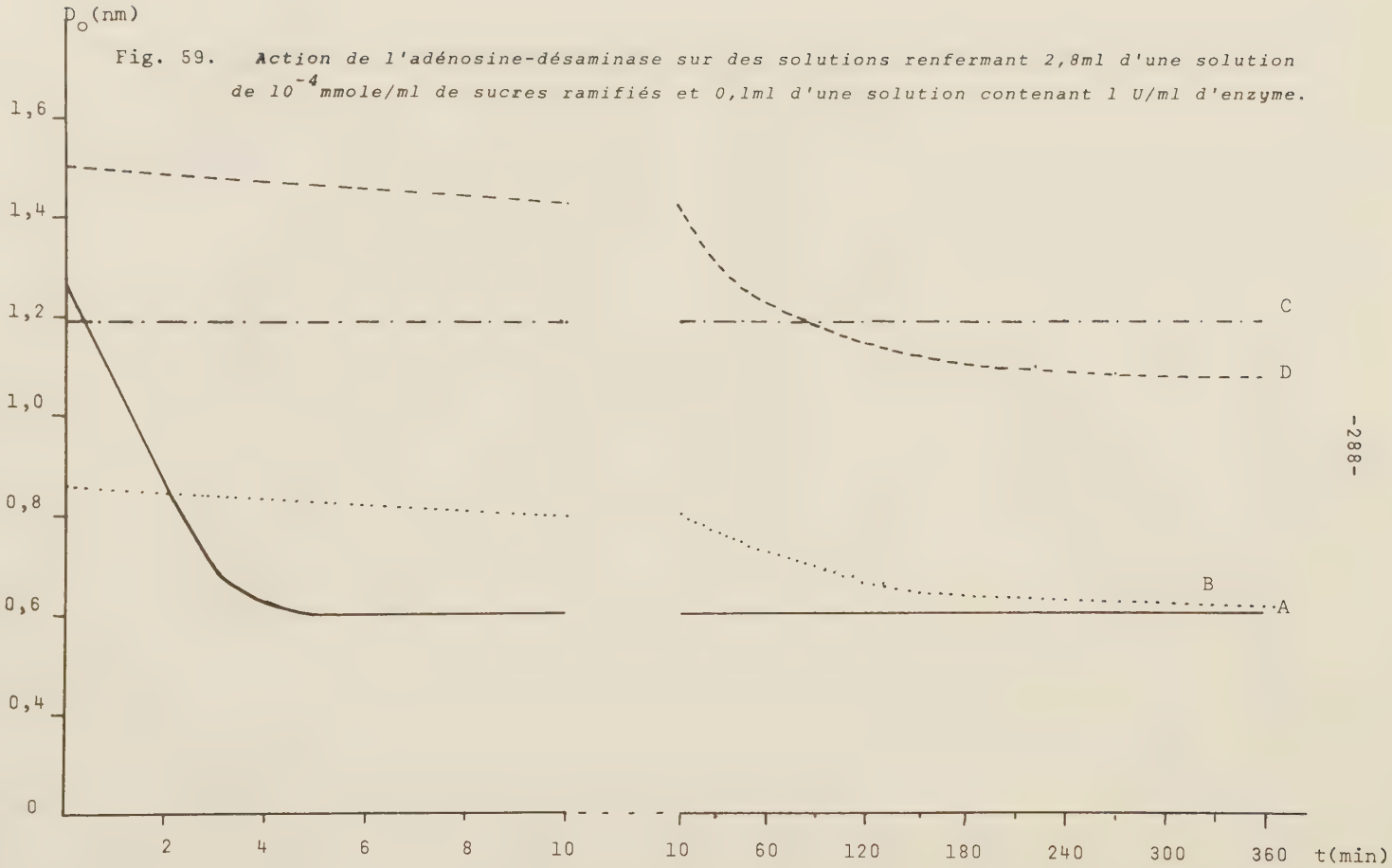


Fig. 59. *Action de l'adénosine-désaminase sur des solutions renfermant 2,8ml d'une solution de 10^{-4} mmole/ml de sucres ramifiés et 0,1ml d'une solution contenant 1 U/ml d'enzyme.*



Nous constatons,en observant ces graphiques,qu'alors que C(β-*D-érythro*) est réfractaire à toute désamination,les composés B(106) et D(α-*L-thréo*) sont des substrats de l'adénosine-désaminase.Leur désamination est toutefois beaucoup plus lente que celle de l'adénosine traitée dans les mêmes conditions.

Ces observations sont intéressantes non seulement au point de vue de l'éventuelle utilisation thérapeutique de B,C et D mais permettent également de préciser les conditions structurales requises pour la désamination enzymatique de nucléosides et de compléter les travaux de *J.Tronchet*{41,60}ainsi que de *Walton et coll.*{43,56,342-343}.

Comme l'a montré *J.Tronchet*{41}la présence en C-3' d'un hydroxyméthyle du même côté que la base(C) empêche la fixation du nucléoside sur le site actif de l'enzyme.

Pourtant C est susceptible de disposer l'hydroxyle de son groupement hydroxyméthyle-C-3' dans une position plus voisine de celle qu'occupe l'hydroxyle-C-5' de l'adénosine,que ne peut le faire la désoxy-5'-β-D-xylofurannosyladénine.Ceci indique que la présence d'un hydroxyle pouvant adopter une disposition stérique voisine de celle qui semble conférer à l'adénosine la capacité d'être désaminée n'est pas suffisante pour faire d'un analogue de nucléoside naturel un substrat pour la désaminase,mais qu'il est probable que la présence d'un chaînon monocarboné sur le C-3',en disposition *cis* avec la base,empêche la fixation du nucléoside sur le site actif de l'enzyme.

Le fait que B et D sont des substrats de l'enzyme exclut l'hypothèse selon laquelle ce serait l'établissement d'une liaison hydrogène entre HO-C3' et HO-C3" qui rendrait impossible la désamination enzymatique de C.

En ce qui concerne la phosphorylation,nous savons que les exigences structurales sont pour le sucre la présence d'un hydroxyméthyle en C-4' et d'un hydroxyle en position C-2' ou C-3'.Si l'on admet que les hydroxyles tertiaires ne sont pas phosphorylés,rien

n'empêche que le groupement hydroxyméthyle en C-3' ne le soit au même titre que le groupement hydroxyméthyle en C-4' de l'adénosine. Dès lors,nous pourrions avoir un analogue de nucléosides naturels, intéressant au point de vue de son éventuelle utilisation thérapeutique.

III.2.6. Partie expérimentale

Généralités : voir II.1.

0-carbonyl-3,3'-désoxy-5-hydroxyméthyl-3-0-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose (101).

- Une solution de 400mg(1,95 mmoles)de 62 dans 20ml de pyridine est traitée par un courant de $COCl_2$durant 1/2heure à 0°,puis durant 1/2 heure à température ordinaire avec agitation.On passe un courant de N_2 pour chasser le $COCl_2$.On ajoute environ 100ml de glace.On extrait par 3 x 50ml de chloroforme;la solution chloroformique est lavée(par successivement 200ml d'HCl N,100ml de $NaHCO_3$ 5% et 100ml d'H_2O),séchée ($MgSO_4$) et évaporée.On obtient 330mg de sirop(74%) dont la CCM indique une tache principale de Rf.=0,78(Ether). Le sirop chromatographié(Ether) et recristallisé(AcOEt-hexane)abandonne 270mg(61%) de cristaux blancs de 101. Rf.=0,78(Ether).$V_{RR}^{180^o}$= 1,25. Solide. F.=75-76° $\{\alpha\}_D^{23}$ = +68,3°(c=0,4,$CHCl_3$). IR.(λ_{max}^{KBr}) : pas de νOH,5,57μ (νC=O), 7,21 et 7,28μ (CMe_2) 5,57, 9,27, 9,89, 9,42, 8,23, 8,61, 7,99, 8,96, 7,28, 11,46. RMN.($CDCl_3$,60 MHz) : τ =3,94,d,1p.,$J_{1,2}$=4,2 Hz(H-C1); τ=5,20,d,1p.,$J_{3'a,3'b}$=9,3 Hz(H_a-C3'); τ=5,31,d,1p.(H-C2); τ=5,82,d,1p.(H_b-C3');τ =5,78,q,1p.,$J_{4,5}$= 6,4 Hz(H-C4); τ=8,50 et 8,64,2s,2 x 3p.(CMe_2);τ =8,65,d,3p.(H_3-C5). SM. 215(100,0,M^+-15),153(88,1), 59(68,2), 43(56,0), 111(45,6), 84 (44,5), 128(24,3), 114(23,2), 103(18,7), 55(13,1).
$C_{10}H_{14}O_6$ (230,2) Calc. C 52,18 H 6,14% Tr. C 52,24 H 6,29 %.

Di-0-acétyl-1,2-0-carbonyl-3,3'-désoxy-5-hydroxyméthyl-3-α (103)*et* β(102) -D-*xylofurannose.*

- Une solution de 590mg de 100(2,57 mmoles)dans 20ml d'acide acétique glacial additionné de 1,4ml d'anhydride acétique(14,8 mmoles) et 0,6ml d'acide sulfurique concentré est agité durant 14h à température ordinaire.La solution est jetée sur 100g de glace pilée,extraite par 5 x 50ml de chloroforme.Les extraits chloroformiques réunis sont lavés par 3 fois 100ml d'une solution saturée de $NaHCO_3$ glacée,puis par 3 fois 100ml d'eau glacée.L'évaporation conduit à 0,615g (87,1%) d'un liquide jaune dont la chromatographie (Ether) fait apparaître une tache principale de Rf.=0,43.Après une chromatographie préparative (Ether) nous obtenons 474mg (67,1%) d'un solide dont le CGL présente deux pics de $V_{RR}^{180°}$=5,53 et 6,60 qui sont dans un rapport 61:39(57:43 dans un autre essai).La RMN révèle que le pic majeur de $V_{RR}^{180°}$=5,53 est l'anomère α(103) et que le pic mineur de $V_{RR}^{180°}$=6,60 est l'anomère β(102).Les caractérisations sont faites sur le mélange des deux anomères. Rf.=0,43(Ether). $V_{RR}^{180°}$=5,53 (anomère α:61%) et 6,60(anomère β:39%). Solide. F.=87-89,5°.IR.(λ_{max}^{KBr}): pas de OH, 5,50μ (νO-CO-O),5,71μ(νOAc),5,50, 8,18, 9,37, 5,71, 8,03, 9,89, 10,38, 8,69, 7,24, 8,88. RMN.($CDCl_3$,100 MHz) :Anomère α (59%, 103) : τ=3,53,d,1p.,$J_{1,2}$=4,5 Hz(H-C1);τ =4,63,d,1p.(H-C2);τ =5,19, d,1p.,$J_{3'a,3'b}$=9,5 Hz(H_a-C3');τ =5,72,q,1p.,$J_{4,5}$=6,5 Hz(H-C4);τ = 5,77,d,(H_b-C3'); τ=7,86 et 7,94,2s,2 x 3p.(CH_3CO);τ =8,61,d,3p.(H_3-C5). Anomère β (41%,102) : τ=3,92,s,1p.,$J_{1,2}$<0,5 Hz(H-C1); τ=4,66,s,1p. (H-C2); τ=5,43,d,1p.,$J_{3'a,3'b}$=9,5 Hz(H_a-C3'); τ=5,72,q,1p.,$J_{4,5}$=6,5 Hz(H-C4); τ=5,83,d(H_b-C3');τ =7,84 et 7,88,2s,2 x 3p.(CH_3CO);τ =8,57, d,3p.(H_3-C5). SM. :43(100),82(58,2),153(54,1),215(52,0,M^+-59),103 (33,2),113(31,4),111(25,6),84(18,7),144(17,7),127(16,9).
$C_{11}H_{14}O_8$ (274,2) Calc. C 48,18 H 5,15 % Tr. C 48,22 H 5,33 %.

(0-acétyl-2',0-carbonyl-3',3''-désoxy-5'-hydroxyméthyl-3'-β-D-xylofurannosyl)-9-N-benzoyladénine (104).

- 0,500g d'un mélange de 102 et 103 (1,83 mmoles),1,10g(2,33 mmoles) de chloromercuri-N-benzoyladénine préparée selon{271,301-302} et

1,3g de célite sont additionnés de 150ml de dichloroéthane.Le mélange est séché par distillation de 80ml de solvant.On ajoute alors environ 3,0g de tamis moléculaire (4 Å) puis une solution de 0,26 ml de $TiCl_4$(2,33 mmoles) dans 10ml de dichloroéthane.On maintient à reflux sous courant d'azote durant 48h.On agite le mélange,encore chaud,avec 50ml d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ pendant 30 minutes.On filtre sur célite et lave le précipité sur le filtre avec 6 x 50ml de chloroforme bouillant.Après agitation du filtrat,on décante la phase organique qui est évaporée à sec.Le résidu est repris par 150ml de $CHCl_3$ et la solution lavée successivement avec 50ml d'une solution aqueuse de KI à 30% puis avec 50ml d'eau,séchée ($MgSO_4$) et évaporée à sec.On obtient 0,680g(82%) d'un solide jaune qui par CCM(AcOEt) révèle une tache de Rf.=0,4 et une de Rf.=0,1.Dans le mélange AcOEt-MeOH 4:1 ces Rf.sont respectivement de 0,85 et 0,75.Par chromatographie préparative(AcOEt-MeOH 9:1) on obtient 63,0mg(7,6%) d'un produit qui migre avec un Rf.=0,63 et 370,0mg(44,5%) d'un autre qui migre avec un Rf.= 0,47.Le produit majeur est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane : sa caractérisation révèle qu'il s'agit de 1'(O-acétyl-2'-O-carbonyl-3',3"-désoxy-5'-hydroxyméthyl-3'-β-D-xylofurannosyl)-9-N-benzoyladénine 104.Rf.=0,1 (AcOEt) et 0,47(AcOEt-MeOH 9:1).Solide. F.=109,9-111,0°.$\{\alpha\}_D^{22}$=+21,1° (c=0,6,$CHCl_3$). UV.(EtOH): 280(10700),épaulement à 260. IR. (λ_{max}^{KBr}): 2,98μ (νNH),5,51μ(νO-CO-O),5,69μ(νO-$COCH_3$),5,89μ(νN-CO-Ph),6,2μ(purine),5,51, 8,21, 9,40, 6,19, 8,01, 6,88, 6,30, 9,17, 5,89, 5,69. RMN.($CDCl_3$,60 MHz) :τ =0,48,s large,1p.(NH); τ=1,04 et 1,40,2s, 2x 1p.(H-C2 et H-C8); τ=1,7-1,9,m,2p.(H ortho du benzoyle);τ =2,10-2,40,m,3p.(H meta et para du benzoyle);τ =3,56,d,1p.,$J_{1,2}$=2,5 Hz (H-C1'); τ=4,20,d,1p.(H-C2'); τ=5,24,d,1p.,$J_{3''a,3''b}$=10,3 Hz(H_a-C3"); τ =5,60,q,1p.,$J_{4',5'}$=6,7 Hz(H-C4');τ =5,62,d,1p.(H_a-C3");τ =7,73, s,3p.(Ac); τ=8,43,d,3p.(H_3-C5').L'autre anomère n'est pas visible sur le spectre. SM.: 105(100,0),77(35,6),239(26,5,M^+-214,N-benzoyladénine),211(18,1),210(14,5),153(9,6),106(8,8),61(8,5),215(7,7),43 (7,6)... 424(6,4,M^+-29),453(2,3,M^+).

$C_{21}H_{19}O_7N_5$ (453,4) Calc. C 55,63 H 4,23 N 15,45 %
Tr. C 55,68 H 4,45 N 15,54 %.

Le produit mineur est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane: la caractérisation de ce produit(105) permet de supposer qu'il s'agit d'un isomère de 104 mais pas de déterminer sa structure exacte. Rf.=0,40(AcOEt) et 0,63(AcOEt-MeOH 9:1).Solide. F.=125,0-128,7°. $\{\alpha\}_D^{20}$= +275,5°(c=0,3,$CHCl_3$). UV.(EtOH): 281(7690),327(15780),épaulement à 335. IR.(λ_{max}^{KBr}) :2,9-3,0μ (νNH),5,50μ (νO-CO-O),5,68μ(νO-$COCH_3$),6,09 μ(νN-CO-Ph),6,23μ (purine),6,09,7,59,7,78,9,39, 6,39, 5,50, 8,22, 7,16, 6,99, 6,23. RMN.($CDCl_3$,100 MHz): τ=1,46,s,1p.(H-C2); τ=1,60-1,95,m,3p.(H ortho du benzoyle,H-C8); τ=2,40-2,70,m,3p. (H meta et para du benzoyle); τ=4,37,d,1p.,$J_{1',2'}$=1,0 Hz(H-C1'); τ=5,50,d,1p.,$J_{3'a,3'b}$=10,0 Hz(H_a-C3");τ =5,56,d,1p.(H-C2'); τ=5,62, q,1p.,$J_{4',5'}$=6,5 Hz(H-C4'); τ=5,80,d,1p.(H_b-C3"); τ=8,28,s,3p.(OAc); τ=8,42,d,3p.(H_3-C5'). SM. :105(100),77(51,7),44(45,0),122(45,0), 135(26,9),239(25,7,M^+-214,N-benzoyladénine),110(14,9),153(13,0), 43(12,1),211(10,9)...240(6,4),424(2,9,M^+-29),453(0,7,M^+)

$C_{21}H_{19}O_7N_5$ (453,4) Calc. C 55,63 H 4,23 N 15,45 %
Tr. C 55,64 H 4,37 N 14,65 %.

(Désoxy-5L-hydroxyméthyl-3L-β-D-xylofurannosyl)-9-adénine (106).

- A 226,5mg(0,5 mmoles)de 104 on ajoute 0,5g de tamis moléculaire (4 Å) et 5ml d'une solution méthanolique 0,1M de méthanolate de sodium(0,5 mmoles).On porte à reflux pendant 1h à l'abri de l'humidité.Le résidu obtenu par évaporation du méthanol est repris par 10ml d'eau et le pH amené à 7 au moyen de CH_3COOH à 10%.La solution évaporée et séchée conduit à un solide(109mg, 76%).L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation(MeOH-H_2O). CCM Rf.=0,55 (AcOEt-MeOH 1:1).Chromatographie sur papier(solvant :H_2O saturée de n-butanol): Rf.=0,61. Solide cristallin décomposé dès 195°,après perte de la structure cristalline vers 150-160°.$\{\alpha\}_D^{20}$ =-28,2°(c= 0,3,H_2O). UV.(H_2O): 260(11950),(tampon phosphate,pH 7,5)260(11500). IR.(λ_{max}^{KBr}) :2,97-3,01μ (νOH),3,20μ (νNH),6,05μ (νNH),6,24μ (purine), 3,20, 3,00, 6,24, 6,05, 6,34, 3,42, 7,71, 7,09, 9,08, 6,80. RMN(D_2O, 60 MHz): τ=1,78,s,1p.(H-C2); τ=1,92,s,1p.(H-C8); τ=4,11,d,1p.,$J_{1',2'}$= 1,7 Hz(H-C1'); τ=5,51,d,1p.(H-C2'); τ=5,70,q,1p.,$J_{4',5'}$=6,3 Hz(H-C4'); τ=6,09,d,1p.,$J_{3'a,3'b}$=12 Hz(H_a-C3");τ =6,39,d,1p.(H_b-C3");τ =8,68,

d,3p.(H_3-C5');(DMSO-d6,100 MHz): τ=1,63,s,1p.(H-C2);τ =1,80,s,1p. (H-C8); τ=2,72,s,2p.échangables(NH_2); τ=3,13,s,1p.,$J_{1,2}$< 0,5 Hz (H-C1'); τ=5,67,s,1p.(H-C2'); τ=5,88,q,1p.,$J_{4',5'}$=6,2 Hz(H-C4'); τ=5,50-6,0,massif,3p.échangeables (OH);τ =6,28,d,1p.,$J_{3''a,3''b}$=12,0 Hz(H_a-C3''); τ=6,56,d,1p.(H_b-C3''); τ=8,77,d,3p.(H_3-C5').L'adjonction de D_2O permet de déplacer certains protons et amène diverses modifications du spectre. (DMSO-d6,+ D_2O,100 MHz):τ =1,63,s,1p.(H-C2); τ=1,77,s,1p.(H-C8); τ=4,12,d,1p.,$J_{1',2'}$=2,0 Hz(H-C1');τ =5,68,d, 1p.(H-C2'); τ=5,82,q,1p.,$J_{4',5'}$=6,2 Hz(H-C4');τ =6,28,d,1p.,$J_{3''a,3''b}$= 12 Hz(H_a-C3'');τ =6,50,d,1p.(H_b-C3''); τ=8,74,d,3p.(H_3-C5').L'adjonction d'acide trifluoracétique déplace le D_2O;la modification du pH du milieu provoque certains changements dans le spectre.(DMSO-d6, +D_2O et CF_3COOD,100 MHz): τ=1,38,s,1p.(H-C2); τ=1,44,s,1p.(H-C8); τ =3,96,s,1p.,$J_{1',2'}$ <0,5 Hz(H-C1'); τ=5,62,s,1p.(H-C2');τ =5,70, q,1p.,$J_{4',5'}$=6,2 Hz(H-C4');τ =6,19,d,1p.,$J_{3''a,3''b}$=11,5 Hz(H_a-C3'');τ=6,45,d,1p.(H_b-C3'');τ =8,65,d,3p.(H_3-C5'). SM. :135(100,M^+-146, Base +H),136(95,6,Base +2H),178(39,0),164(21,6),108(18,9),43(15,6), 61(13,4),194(13,2),74(9,7),281(8,9,M^+).Il est difficile d'obtenir des résultats reproductibles pour l'analyse élémentaire de 106 à cause de son hygroscopicité.Sur la balance une prise d'échantillon de ∿ 3mg augmente de quelque 4,2 γ/minute.

Essai de désamination de 106 par l'adénosine-désaminase.

- Nous avons utilisé l'adénosine-désaminase d'intestin de veau *Boehringer,*suspension à 2mg/ml d'enzyme d'activité spécifique environ 200 U/mg.On ajoute 0,1ml d'une solution de la préparation d'enzyme(=1,0 U/ml) à 2,8ml d'une solution 10^{-4}M de 106 dans un tampon phosphate 0,05 M,pH 7,5.La réaction est suivie à 37°par enregistrement du spectre UV soit entre 200 et 300 nm toutes les 3 minutes,soit à 265 nm toutes les 30 secondes durant 10 minutes,puis toutes les 10 minutes durant 6 h.Nous constatons une lente diminution de l'absorption qui correspond à une diminution de la bande à 258 nm et l'apparition d'une nouvelle bande à 252 nm.Dans les mêmes conditions l'adénosine est beaucoup plus rapidement désaminée (voir graphiques) .

IV. RESUME ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail nous avons décrit la synthèse de nouveaux nucléosides à aminosucre ou à sucre ramifié,dépourvus d'hydroxyle en C-5'.Les premiers,vraisemblablement inactifs sur la biosynthèse des acides nucléiques,sont destinés à être ultérieurement transformés,par fixation d'un acide aminé aromatique(L-phénylalanine ou p-méthoxy-L-phénylalanine) sur le groupement amino en C-3',en analogues de la puromycine. Ils devraient être actifs sur la biosynthèse des protéines et,du fait que l'aminonucléoside obtenu par scission in vivo n'intervient pas dans le métabolisme des acides nucléiques,non toxiques.Les seconds,analogues structuraux de nucléosides naturels, pourraient,quant à eux,se révéler doués d'activités antimétaboliques.

Dans une première partie,nous avons décrit la préparation des copules glucidiques de ces nucléosides.Comme substrats de départ,nous avons utilisé,d'une part,les désoxy-5-pentofurannosul-3-oses obtenus à partir des désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-β-D(ou L)-arabinofurannose et désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose,ainsi que, d'autre part,le tétrofurannosul-3-ose formé à partir de l'O-isopropylidène-1,2-α-D(ou L)-thréose.

Par traitement de ces *céto*sucres avec une solution d'hydroxylamine nous avons obtenu les cétoximes correspondantes qui,par réduction à l'aide d'aluminohydrure de lithium,ont conduit à des aminosucres dans lesquels le groupement amino en C-3 se trouve sur la face la plus encombrée du cycle.Ces composés,soit les amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-β-D(et L)-lyxofurannose,amino-3-didésoxy-3,5-O-isopropylidène-1,2-α-D-ribofurannose et amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-(et L) érythrofurannose,ont été utilisés par la suite pour la synthèse des aminonucléosides.

Par traitement avec du cyanométhylènetriphénylphosphorane des pentofurannosul-3-oses cités ci-dessus,nous avons synthétisé les dérivés cyanovinylidéniques correspondants.Par dihydroxylation de ces alcènes($KMnO_4$) nous avons obtenu des sucres ramifiés de type A, analogues du streptose,qui,par réduction à l'aide de borohydrure de

sodium,ont conduit à des analogues de l'apiose.La présence d'un hydroxyméthyle en C-3 incite à supposer que les nucléosides formés à partir de ces sucres ramifiés pourraient être susceptibles d'être phosphorylés et,par conséquent,d'intervenir dans le métabolisme des acides nucléiques.

Par traitement de ces mêmes substrats avec du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane nous avons préparé les dérivés méthylthiovinylidéniques correspondants dont la réduction par du nickel de *Raney* a permis l'obtention de sucres ramifiés de type B porteurs d'un groupement méthyle en C-3.

Certains problèmes rencontrés au cours des réductions soit à l'aide d'hydrures,soit à l'aide de nickel de *Raney* nous ont amené à faire une étude succincte du mécanisme de ces réactions.En ce qui concerne l'emploi des hydrures,nous avons observé que la stéréosélectivité n'est pas soumise exclusivement à un contrôle par un état de transition ressemblant aux réactifs,mais qu'un certain contrôle par les produits finals se manifeste également.D'autres facteurs que l'accessibilité différente des faces d'une double liaison juxtacyclique $\geqslant$C=X doivent jouer un rôle important dans le contrôle stérique de la réaction,en particulier l'ordre de succession des évènements élémentaires qui conduisent aux produits finals ,une attaque préalable sur X,par exemple permettant à la molécule par le jeu d'un réhybridation sp^3 précoce du carbone d'évoluer vers l'un ou l'autre des deux états de transition conduisant aux deux produits finals épimères.Nous avons,d'autre part,prouvé que la nature de l'agent réducteur,ainsi que la force de la liaison de son atome central avec l'atome juxtacyclique et la plus ou moins grande précocité de l'établissement de cette liaison jouent un rôle important.

Lors de l'utilisation du nickel de *Raney* ,la réaction est peu stéréospécifique,ce qui est sans doute dû à une fixation précoce de l'atome juxtacyclique sur le catalyseur permettant un réarrangement conformationnel de la molécule avant l'attaque sur le carbone du cycle.

Dans un dernier chapitre nous avons étudié les conformations possibles des sucres saturés et insaturés préparés dans cette partie. En ce qui concerne les produits saturés, ceux de configuration β-D-*lyxo* adoptent les conformations $^{2}E \rightleftarrows {}^{2}T_{3} \rightleftarrows E_{3}$, ceux de configuration β-D-*arabino* choisissent les conformations $^{o}E \rightleftarrows {}^{o}T_{1} \rightleftarrows E_{1} \rightleftarrows {}^{2}T_{1} \rightleftarrows {}^{2}E$ alors que pour ceux de configuration α-D-*ribo* et α-D-*xylo* ce sont les conformations $^{3}T_{4} \rightleftarrows E_{4} \rightleftarrows {}^{o}T_{4}$ qui répondent le mieux aux constantes de couplage observées. En ce qui concerne les sucres ramifiés de type A nous avons attribué la conformation E_{3} au composé de configuration β-D-*arabino* et ^{3}E à celui de configuration α-D-*xylo*. L'étude de dérivés furannosiques hybridés sp^{2} en C-3 a permis, d'une part, de mettre en évidence une constante $^{4}J_{2,4}$ dans les produits de configuration *érythro* (H-C4 *endo*) et, d'autre part, sur la base des constantes allyliques $J_{2,3'}$ et $J_{3',4}$, de situer ces composés dans la région limitée du cycle conformationnel comprise entre $^{1}T_{2}$ et $^{1}T_{o}$ ($^{1}T_{2} \rightleftarrows {}^{1}E \rightleftarrows {}^{1}T_{o}$).

Dans une seconde partie, nous avons décrit la préparation de nouveaux aminonucléosides et d'un nucléoside à sucre ramifié effectuée en condensant avec la chloromercuri-N-benzoyladénine en présence de $TiCl_{4}$ dans du dichloro-1,2-éthane le sucre dont les groupements hydroxyles et amino sont protégés.

Pour la synthèse des aminonucléosides nous sommes parti des aminosucres vus précédemment. Dans un premier temps, nous avons protégé le groupement amino par trifluoroacétylation. La préparation de ces dérivés n'a posé de problèmes que dans la série de configuration *lyxo* où, outre le trifluoroacétamide attendu, nous avons obtenu un ester trifluoroacétique(<10%) de configuration *arabino*, résultant d'une inversion de configuration au niveau de C-3 selon un mécanisme non élucidé. Ces dérivés adoptent approximativement les mêmes conformations privilégiées que les aminosucres dont ils dérivent.

L'acétylation en 1,2 a été réalisée au moyen de l'anhydride acétique en milieu acide à partir des composés O-isopropylidène-1,2. Alors que dans le cas de la série *lyxo* nous avons obtenu un seul

anomère(H-C1 et H-C2 en disposition *trans*),dans le cas des séries *érythro* et *ribo* nous avons obtenu les deux anomères qu'il nous a été possible de séparer par cristallisation fractionnée.L'étude conformationnelle de ces corps a permis de déterminer les conformations privilégiées des dérivés α-L-*lyxo* ($^3T_2 \rightleftarrows {}^3E \rightleftarrows {}^3T_4$), β-D-*ribo* ($^3T_4 \rightleftarrows E_4 \rightleftarrows {}^0T_4$) et α-D-*ribo*($^2T_1 \rightleftarrows {}^2E$).En ce qui concerne les produits de configuration *érythro*,nous pensons que les conformations qui répondent le mieux aux constantes de couplage observées sont pour β-L-*érythro* $^2T_3 \rightleftarrows E_3$ (β-D-*érythro* $^3T_2 \rightleftarrows {}^3E$) et pour α-L-*érythro* $^3T_2 \rightleftarrows E_2$ (α-D-*érythro* $^2T_3 \rightleftarrows {}^2E$).

Afin d'obtenir des aminonucléosides possédant une configuration voisine de celle de l'aminonucléoside de la puromycine nous avons utilisé les sucres acétylés-1,2 des séries L-*lyxo*,D-*ribo* et D-*érythro* et les avons condensés avec la chloromercuri-N-benzoyladénine en présence de $TiCl_4$ dans le dichloroéthane.Bien que cette méthode, du fait de la participation de l'acyloxy en C-2 soit réputée conduire spécifiquement aux anomères dans lesquels H-C1' et H-C2' sont en disposition *trans*,nous avons obtenu un mélange des deux anomères dans les séries *ribo* et *érythro*.Alors que dans le premier cas nous avons pu séparer les anomères par chromatographie préparative il ne nous a pas été possible de séparer ainsi ceux de configuration *érythro*.Nous avons pu,d'autre part,mettre en évidence que cette anomérisation intervient après la condensation et est provoquée par le tétrachlorure de titane selon un processus identique à celui que l'on observe dans l'anomérisation des O-méthylglucosides acétylés sous l'action de ce même réactif.Plus ardu est le problème posé dans la série *lyxo* par l'obtention,outre de l'aminonucléoside attendu,d'un isomère de ce composé,de configuration *arabino*, donc son épimère en C-3'. Cette inversion de configuration au niveau de C-3' peut être rapprochée de celle que nous avons observée avec les composés de même configuration lors de la trifluoroacétylation de l'aminosucre.

L'étude de ces composés par spectroscopie et par polarimétrie a permis de déterminer la masse moléculaire ,la configuration en C-1', la fixation du sucre sur N-9 de la base et d'avancer certaines hy-

pothèses sur la conformation du cycle furannique de ces composés: il semble que,pour les corps de la série *D*,elle se situe dans une zone du cycle conformationnel voisine de ^3E et,pour ceux de la série *L*,dans une zone voisine de E_3.L'action de méthanolate de sodium en milieu méthanolique a permis d'obtenir les aminonucléosides soit purs,soit sous forme d'un mélange d'anomères ou d'épimères.Leur structure a été établie avec certitude par spectroscopie et polarimétrie.Ces aminonucléosides,d'autre part,adoptent plus ou moins les mêmes conformations que les dérivés acylés dont ils proviennent. Des essais de désamination enzymatique sur les aminonucléosides de configuration β-D-*ribo* et β-D-*érythro* + α-D-*érythro* se sont révélés négatifs.

Pour la synthèse du nucléoside à sucre ramifié nous sommes parti du désoxy-5-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-xylofurannose; dans un premier temps,nous avons protégé les hydroxyles fixés en C-3 et C-3' par formation d'un carbonate cyclique.L'acétylation en 1,2 a été effectuée par l'anhydride acétique en milieu acide.Nous avons obtenu ainsi un mélange des deux anomères.

Après condensation du mélange des anomères des dérivés O-acétylés-1,2 avec la chloromercuri-N-benzoyladénine en présence de $TiCl_4$, nous avons obtenu,outre le produit de configuration β-D-*xylo* attendu,un composé(∿15%) dont la structure n'a pu être élucidée mais que nous supposons être un isomère du produit principal,dont la base serait modifiée.L'étude de ces composés a été réalisée par spectroscopie et polarimétrie.

La (désoxy-5'-hydroxyméthyl-3'-β-D-xylofurannosyl)-9-adénine préparée par désacylation,a été soumise à une étude spectroscopique et polarimétrique qui, d'une part,prouve la configuration que nous lui avons attribuée et démontre,d'autre part,que ce produit,comme tous ceux de cette série,adopte une conformation privilégiée ^3E.

Ce nucléoside est un substrat de l'adénosine-désaminase;toutefois, l'enzyme est beaucoup moins active sur lui que sur l'adénosine.Cette observation est intéressante non seulement du point de vue d'une é-

ventuelle utilisation thérapeutique mais permet également de préciser les conditions structurales requises d'un substrat pour sa désamination. On sait que les nucléosides dépourvus de groupement hydroxyle (ou amino) en C-5' ne peuvent être des substrats de l'enzyme que s'ils possèdent en C-3' un hydroxyle placé en disposition *cis* relativement à la base et que, d'autre part, un hydroxyle tertiaire est dans ce cas biochimiquement plus proche d'un hydrogène que d'un hydroxyle secondaire ou primaire. Nous avons constaté que la présence d'un hydroxyle tertiaire en *cis* de la base et d'un hydroxyméthyle en *trans* permet la fixation sur le site actif de l'enzyme ce qui n'est pas le cas avec un hydroxyméthyle en *cis* et un hydroxyle tertiaire en *trans* bien que le groupement hydroxyméthyle puisse adopter une position plus voisine de celle qu'occupe l'hydroxyle en C-5' de l'adénosine que ne peut le faire un groupement hydroxyle secondaire en C-3'. Ce phénomène *à priori* paradoxal est peut-être dû à l'empêchement stérique de la combinaison enzyme-substrat par la présence d'un hydroxyméthyle en *cis* relativement à la base.

D'autre part, la présence en C-3' d'un hydroxyméthyle permet d'envisager la possibilité que ce produit puisse être phosphorylé et, en conséquence, intervenir dans le métabolisme des acides nucléiques.

BIBLIOGRAPHIE

{1} *R.Graf*,"Nucléosides à aminosucres",Revue,non publié,Labo CPOP,Université de Genève,1971.

{2} *R.J.Suhadolnik*,"Nucléoside antibiotics",Wiley-Interscience, New York,1970.

{3} *P.Roy-Burman*,"Analogs of nucleic acids components",Springer Verlag,Berlin,1970.

{4} *M.E.Balis*,"Antagonists and nucleic acids",North-Holland, Amsterdam,1968.

{5} *D.Gottlieb,P.D.Shaw*,"Antibiotics",Springer Verlag,Berlin,1968.

{6} *G.M.Timmis,D.C.Williams*,"Chemotherapy of cancer",Buttenworths, London,1967.

{7} *T.Korzybski,Z.Kowszyk-Gindifer,W.Kurylowicz*,"Antibiotics", Pergamon Press,London,New York,1967.

{8} *J.Tronchet*,"Analogues des purines:métabolisme et mode d'action", Revue,non publié,Labo CPOP,Université de Genève,1971.

{9} *J.N.Porter,R.I.Hewitt,C.W.Hesseltine,G.Krupka,J.A.Lowery,W.S. Wallace,N.Bohonos,J.H.Williams*,Antibiot.and Chemoth.*2*,409(1952).

{10} *B.R.Baker,R.E.Schaub*,J.Amer.chem.Soc.*75*,3864(1953).

{11} *B.R.Baker,R.E.Schaub,J.P.Joseph*,J.Org.Chem.,*19*,631(1954).

{12} *B.R.Baker,R.E.Schaub,J.P.Joseph,J.H.Williams,*J.Amer.chem.Soc. *76*,4044(1954).

{13} *B.R.Baker,J.P.Joseph,J.H.Williams,*J.Amer.chem.Soc.*77*,1(1955).

{14} *B.R.Baker,R.E.Schaub,J.P.Joseph,J.H.Williams,*J.Amer.chem.Soc. *77*,12(1955).

{15} *O.Jardetsky,*J.Amer.chem.Soc.*85*,1823(1963).

{16} *S.J.Johnson,N.S.Bhacca,*J.Amer.chem.Soc.*85*,3700(1963).

{17} *S.H.Eggers,S.I.Biedron,A.O.Hawtrey,*Tetrahedron Letters *28*, 3271(1966).

{18} *M.Sundaralingam,S.K.Arora,*Proc.Nat.Acad.Sci.US,64(3),1021 (1969).

{19} *B.R.Baker,R.E.Schaub,*J.Org.Chem. *19*,646(1954).

{20} *B.R.Baker,R.E.Schaub,J.H.Williams,*J.Amer.chem.Soc.*77*,7(1955).

{21} *M.B.Yarmolinsky,G.L.De laHaba,*Proc.Natl.Acad.Sci.US *45*, 1721(1959).

{22} *D.Nathans,J.E.Allende,T.W.Conway,G.J.Spyrides,F.Lipmann*"Informational macromolecules",Academic Press,New York,1963.

{23} *D.Nathans,*Proc.Natl.Acad.Sci.US,51,585(1964).

{24} *B.L.Hutchings,*"Chemistry and biology of purines",Little,Brown and Co,Boston 1957.

{25} *D.Nathans,A.Neidle,*Nature *197*,1076(1963).

{26} *A.E.Farnham,D.T.Dubin,*Biochim.Biophys.Acta*148*,35(1967).

{27} *E.Kmetec,A.Tirpack,*Biochem.Pharmacol. *19*,1493(1970).

{28} *B.R.Baker,R.E.Schaub,*J.Amer.Chem.Soc.*77*,2396(1955).

{29} *F.J.Mc.Evoy,B.R.Baker,M.J.Weiss,*J.Amer.chem.Soc.*82*,209(1960).

{30} *H.M.Kissman,B.R.Baker,*Abstracts of Papers 130 th Meeting of the ACS,Atlantic City 1956,p.19 D.

{31} *L.Goldman,J.W. Marsico,R.B.Angier,*J.Amer.chem.Soc.*78*,4173 (1956).

{32} *L.Goldman,J.W.Marsico,*J.Med.Chem. *6*,413(1963).

{33} *O.Castellani,J.F.Fernandes,*Exptl.Parasitol.*12*,52(1962).

{34} *S.L.Halliday,P.L.Benett,J.J.Oleson,*Cancer Res.*15*,693(1955).

{35} *B.R.Baker,J.P.Joseph,R.E.Schaub,J.H.Williams,*J.Org.Chem.*19*, 1786(1954).

{36} *B.R.Baker,R.E.Schaub,*J.Amer.chem.Soc.*77*,5900(1955).

{37} *R.E.Schaub,M.J.Weiss,B.R.Baker,*J.Amer.chem.Soc.*80*,4692(1958).

{38} *F.J.Mc.Evoy,M.J.Weiss,B.R.Baker,*J.Amer.chem.Soc.*82*,205(1960).

{39} *F.W.Lichtenthaler,H.P.Albrecht,*Chem.Ber.*102*,964(1969).

{40} *S.Daluge,R.Vince,*J.of Med.Chem.*15*,171(1972).

{41} *J.M.J.Tronchet,J.Tronchet,*Helv.Chim.Acta,*54*,1466(1971).

{42} *E.Walton,S.R.Jenkins,R.F.Nutt,M.Zimmerman,F.W.Holly,*J.Amer. chem.Soc.*88*,4524(1966).

{43} *R.F.Nutt,M.J.Dickinson,F.W.Holly,E.Walton,*J.Org.Chem.*33*, 1789(1968).

{44} *E.J.Reist,*Chem & Ind. *1967*,1957.

{45} *E.J.Reist,D.F.Calkins,L.Goodman,*J.Amer.chem.Soc.*90*,3852(1958).

{46} *L..B.Nguyen,*Thèse,Univ. of British Columbia,n°3728(1969).

{47} *A.Rosenthal,L.B.Nguyen,*J.Org.Chem.*34*,1029(1969).

{48} *A.Rosenthal,M.Sprinzl,*Canad.J.Chem.*47*,3941(1969).

{49} *A.Rosenthal,M.Sprinzl,*Canad.J.Chem.*47*,4477(1969).

{50} *F.Perini,F.A.Carey,L.Long,*Carbohydr.Res.*11*,159(1969).

{51} *G.B.Howarth,W.A.Szarek,J.K.N.Jones,*Canad.J.Chem.*46*,3691(1968).

{52} *G.B.Howarth,W.A.Szarek,J.K.N.Jones,*J.Org.Chem.*34*,476(1969).

{53} *A.Rosenthal,M.Sprinzl,H.J.Koch,*Canad.J.Chem.*47*,3263(1969).

{54} *A.Rosenthal,L.Sprinzl,D.A.Baker,*Tetrahedron Letters,*1970*, 4233.

{55} *F.W.Lichtenthaler,H.Zinke,*J.Org.Chem.*37*,1612(1972)-Angew. Chem.*78*,774(1966).

{56} *R.F.Nutt,E.Walton,*J.Med.Chem.*11*,151(1968).

{57} *E.Walton,*Brevet U.S. 3,431,252(Cl 260-209),(07 dc),4 mars 1969(CA 71-50-4642).

{58} *P.J.Harper,A.Hampton,*J.Org.Chem.*35*,1688(1970).

{59} *H.Yanagisawa,M.Kinoshita,S.Umezawa,*Bull.Chem.Soc.Japan *44*, 3399(1971).

{60} *J.Tronchet,*thèse,Université de Besançon,1973,à paraître.

{61} *G.A.Le Page,I.G.Junga,*Cancer Res.*25*,46(1965).

{62} *H.T.Shigeura,G.E.Boxer,M.L.Melani,S.D.Sampson,*Biochemistry *5*, 994(1966).

{63} *H.T.Shigeura,S.D.Sampson,*Nature,*215*,419(1967).

{64} *E.Fischer,*Chem.Ber.*21*,2631(1888).

{65} *A.T.Kuchlin Jr.,*Rec.Trav.Chim.*51*,887(1932).

{66} *J.K.Hamilton,F.Smith,*J.Amer.Chem.Soc.*74*,5162(1952).

{67} *O.Theander,*Adv.Carbohyd.Chem.*17*,223(1962).

{68} *K.Onodera,S.Hirano,N.Kashimura,*J.Amer.Chem.Soc.*87*,4651(1965).

{69} *P.J.Beynon,P.M.Collins,W.G.Overend,*Proc.Chem.Soc.342(1964).

{70} *K.E.Pfizner,J.G.Moffatt,*J.Amer.chem.Soc.*85*,3027(1963).

{71} *K.E.Pfizner,J.G.Moffatt,*J.Amer.chem.Soc.*87*,5661(1965).

{72} *K.E.Stensiöet C.A.Wachtmeister,*Acta chem.scand.*18*,1013(1964).

{73} *R.F.Butterworth,S.Hanessian,*Synthesis 2,70(1971).

{74} *J.M.J.Tronchet,J.M.Bourgeois,R.Graf,J.Tronchet,*C.R.Hebd. Seances Acad.Sci. *C*,269,429(1969).

{75} *J.M.J.Tronchet,J.M.Bourgeois,*Helv.*53*,1463(1970).

{76} *J.M.Bourgeois,*Thèse n°1562,Faculté des sciences,Université de Genève(1972).

{77} *K.Onodera,S.Hirano,N.Kashimura,*Carbohydrate Research *6*,276 (1968).

{78} *C.Djerassi,R.R.Engle,*J,Amer.chem.Soc.*75*,3838(1953).

{79} *L.M.Berkowitz,P.N.Rylander,*J.Amer.chem.Soc.*80*,6682(1958).

{80} *P.J.Beynon,P.M.Collins,W.G.Overend,*Proc.chem.Soc.1131(1966).

{81} *P.J.Beynon,P.M.Collins,W.G.Overend,*Carbohydrate Research,*6* , 431(1968).

{82} *R.F.Nutt,B.Arison,F.W.Holly,E.Walton,*J.Amer.chem.Soc.*87*,3273 (1965).

{83} *J.M.J.Tronchet,J.Tronchet,*Cr.Hebd.Seances Acad.Sci.*C* ,267, 626(1968).

{84} *J.M.J.Tronchet,J.Tronchet,*Helv.*53*,1174(1970).

{85} *J.M.J.Tronchet,R.Graf,*Helv. *55*,1141(1972).

{86} *H.Nakata,*Tetrahedron *19*,1963(1959).

{87} *V.M.Parikh,J.K.N.Jones,*Canad.J.Chemistry *43*,3452(1965).

{88} *B.T.Lawton,W.A.Szarek,J.K.N.Jones,*Carbohydrate Research *10*, 456(1969).

{89} *P.A.Levene,J.Compton,*J.Biol.Chem.*116*,189(1936).

{90} *A.K.Mitra,P.Karrrer,*Helv. *38*,1(1955).

{91} *H.Zinner,K.Wessely,H.Kristen,*Chem.Ber. *82*,1618(1959).

{92} *O.Svanberg,K.Sjöberg,*Chem.Ber.*56*,863(1923).

{93} *P.A.Levene,A.L.Raymond,*J.Biol.Chem.*102*,317(1933).

{94} *P.A.Levene,J.Compton,*J.Biol.Chem.*111* ,325(1935).

{95} *P.Karrer,A.Boettcher,*Helv.*36*,837(1953).

{96} *J.R.Dyer,W.E.Mc Conigal,K.C.Rice,*J.Amer.chem.Soc.*87*,654 (1965).

{97} *K.Heyns,W.P. Trantwein,H,Paulsen,*Chem.Ber.*96*,3195(1963).

{98} *J.M.J.Tronchet,F.Barbalat-Rey,J.M.Bourgeois,R.Graf,J.Tronchet,* Helv.*55*,803(1972).

{99} *G.J.Karabatsos,R.A.Taller,*Tetrahedron *24*,3923(1968).

{100} *J.M.J.Tronchet,B.Baehler,A,Jotterand,F,Perret,*Helv.*54*,1660 (1971).

{101} *K.N.Slessor,A.S.Tracey,*Canad.J.Chem.*48*,2900(1970).

{102} *J.M.J.Tronchet,J.M.Bourgeois,*Carbohydr.Research,1973,sous presse.

{103} *D.H.Ball,F.A.Carey,I.L.Klundt,L.Long Jr.,*Carbohydr.Research *3,*205(1966).

{104} *D.H.Ball,F.A.Carey,I.L.Klundt,L.Long Jr.,*Carbohydr.Research *10*,121(1969).

{105} *A.D.Ezekiel,W.G.Overend,N.R.Williams,*Tetrahedron Letters 1969,1635.

{106} *J.F.Stoddart,*"Stereochemistry of Carbohydrates",Wiley-Interscience,New York,1971.

{107} *A.S.Perlin,*"Methods in Carbohydr.Chem.",Academic Press,New York,I ,(1962),65 et 69.

{108} *W.T.Haskins,R.M.Hahn,C.S.Hudson,*J.Amer.Chem.Soc.,*65,*1663(1943).

{109} *M.L.Wolfrom,A.Thompson,*"Methods in Carbohydr.Chem.",Academic Press,New York II,67(1963).

{110} *M.Abdel-Akher,F.Smith,*J.Amer.chem.Soc.*73*,5859(1951).

{111} *G. Ledderhose,*Chem.Ber. *9*,1200(1878).

{112} *E.Fischer,H.Leuchs,*Chem.Ber. *36*,24(1903).

{113} *P.A.Levene,F.B.La Forge,*J.Biol.Chem. *18*,123(1914).

{114} *P.A.Levene,*J.Biol.Chem.*24*,55(1916).

{115} *F.A.Kuehl,E.H.Flynn,F.W.Holly,R.Mozingo,K.Folkers,*J.Amer.chem. Soc.*68*,536(1946) ; J.Amer.chem.Soc.*69*,3032(1947).

{116} *C.W.Waller,P.W.Fryth,B.L.Hutchings,J.H.Williams,*J.Amer.chem. Soc.*75*,2025(1953).

{117} *D .Horton* in "The Amino Sugars",R.W.Jeanloz,Academic Press, New York et London,1969,p.161-173.

{118} *B.Lindberg,O.Theander,*Acta Chem.Scand.*13*,1226(1959).

{119} *P.M.Collins,W.G.Overend,*Chem.Ind.1963,375.

{120} *J.S.Brimacombe,M.C.Cook,*Chem.Ind.1963,1281.

{121} *J.S.Brimacombe,M.C.Cook,*J.Chem.Soc.1964,2663.

{122} *W.Roth,W.Pigman,I.Danishefsky,*Tetrahedron,*20* ,1675(1964).

{123} *P.M.Collins,W.G.Overend,*J.Chem.Soc. 1965,3448.

{124} *W.Sowa,*Canad.J.Chemistry,*46*,1586(1968).

{125} *J.M.J.Tronchet,F.Barbalat-Rey,N.Le Hong,*Helv.,*54*,2615(1971).

{126} *E.Lustig,*J.Phys.Chem.,*65*,491(1961).

{127} *W.D.Phillips,*Ann.N.Y.Acad.Sci.,*70*,817(1958).

{128} *G.J.Karabatsos,R.A.Taller,F.M.Vane,*J.Amer.Chem.Soc.,*85*,2326 (1963).

{129} *G.J.Karabatsos,N.Hsi,*Tetrahedron,*23*,1079(1967).

{130} *J.M.J.Tronchet,R.Graf,J.Tronchet,*Helv.*52*,315(1969).

{131} *J.H.Beynon,R.A.Saunders,A.E.Williams,*"The Mass Spectra of Organic Molecules",Elsevier,Amsterdam 1968.

{132} *P.Teyssie,J.J.Charette,*Spectrochim.Acta *19*,1407(1963).

{133} *J.J.Charette,G.Faltlhand,Ph.Teyssie,*Spectrochim.Acta *20*,597 (1964).

{134} *S.Inouye,*Chem.Pharm.Bull. *15*,1540(1967).

{135} *D.Heinert,A.E.Martell,*J.Am.chem.Soc. *85*,183(1963).

{136} *J.M.J.Tronchet,R.Graf,*Helv. *53*,851(1970).

{137} *J.M.J.Tronchet,R.Graf,* Helv. *55*,2286(1972).

{138} *J.A.Cifonelli,F.Smith,*Anal.chemistry *26*,1132(1954).

{139} *J.S.Burton,W.G.Overend,N.R.Williams,*J.chem.Soc. 3433(1965).

{140} *S.Coffey,*"Rodd's Chemistry of Carbon Compounds",2nd Ed.,*1* F, 529,Elsevier Publishing Company,Amsterdam (1967).

{141} *J.S.Webb,R.W.Broschard,D.B.Cosulich,J.H.Mowat,J.E.Lancaster,* J.Amer.chem.Soc.*84*,3183(1962).

{142} *D.B.Cosulich,J.H.Mowat,R.W.Broshard,J.B.Patrick,W.E.Meyer,* Tetrahedron Letters,453(1963).

{143} *D.B.Cosulich,J.H.Mowatt,R.W.Broshard,J.B.Patrick,W.E.Meyer,* Tetrahedron Letters,750 (1964).

{144} *M.P.Kunstmann,L.A.Mitscher,N.Bohonos,*Tetrahedron Letters,839 (1966).

{145} *W.G.Overend,N.R.Williams,*J.Chem.Soc. 3446(1965).

{146} *A.D.Ezekiel,W.G.Overend,N.R.Williams,*Carbohydrate Research, *20*,252(1971).

{147} *J.M.J.Tronchet,J.M.Bourgeois,J.M.Chalet,R.Graf,R.Gurny,J. Tronchet,*Helv. *54*,687(1971).

{148} *J.M.J.Tronchet,R.Graf,R.Gurny,*Helv.*55*,613(1972).

{149} *J.M.J.Tronchet,J.M.Chalet,*Carbohydr.Res.*24*,263(1972).

{150} *G.J.Laurens,*Carbohydr.Res.*17*,35(1971).

{151} *G.Wittig,G.Geissler,*Ann.*580*,44(1953).

{152} *G.Wittig,U.Schollkopf,*Chem.Ber. *87*,1313(1954).

{153} *G.Wittig,W.Haag,*Chem.Ber.*88*,1654(1955).

{154} *G.Wittig,*Angew.Chem.*68*,505(1956).

{155} *J.Levisalles,*Bull.Soc.Chim.France 1021(1958).

{156} *U.Schollkopf,*Angew.Chem.*71*,260(1959).

{157} *S.Trippet,*Adv.Org.Chem. *1*,83(1960).

{158} *L.A.Yanovskaya,*Russ.Chem.Rev.*30*,347(1961).

{159} *S.Trippet,*Quart.Rev.*17*,406(1963).

{160} *U.Schollkopf,*"Newer Methods of Preparative Organic Chemistry," *3*,111,Ed.by W.Foerst,Academic Press.N.Y.(1964).

{161} *A.Maercker,*Organic Reactions *14*,270(1965).

{162} *A.W.Johnson,*"Ylid Chemistry",132,Academic Press,N.Y.(1966).

{163} *M.Schlosser,*"Topics in Stereochemistry",*5*,1,Ed.by E.Eliel,N.L. Allinger,J.Wiley and Sons,Inc.(1970).

{164} *S.Fliszar,R.E.Hudson,G.Salvadori,*Helv.*47*,159(1964).

{165} *C.Ruechardt,P.Panse,S.Eichler,*Chem.Ber.*100*,1144(1967).

{166} *M.Schlosser,K.E.Christmann,*Ann.Chem.*708*,1(1967).

{167} *J.Speziale,D.E.Bissing,*J.Amer.chem.Soc.*85*,3878(1963).

{168} *N.K.Kotchekov,B.A.Dmitriev,*Dokl.Akad.Navk.SSSR *151*,106(1953).

{169} *Y.A.Zhdanov,G.N.Dorofeenko,L.A.Uzlova,*Zh.Obshch.Khim.*33*,3444 (1963).

{170} *R.Gigg,C.D.Warren,*J.Chem.Soc. *C*,1879(1966).

{171} *N.K.Kotchekov ,B.A.Dmitriev,*Tetrahedron *21*,803(1965).

{172} *J.M.J.Tronchet,B.Baehler,E.Doelker,*Helv.*52*,308(1969).

{173} *J.M.J.Tronchet,B.Baehler,S.Jaccard-Thorndahl,*Helv.*52*,817(1969).

{174} *R.J.Ferrier,*Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry *24*,262(1969),Academic Press,N.Y.(1969).

{175} *A.Rosenthal,L.B.Nguyen,*Tetrahedron Letters 2393(1967).

{176} *A.Rosenthal,D.A.Baker,*Tetrahedron Letters *6*,397(1969).

{177} *J.M.Chalet,*Thèse No 1583,Faculté des Sciences,Université de Genève.

{178} *J.M.J.Tronchet,J.M.Chalet,*Helv. *53*,364(1970).

{179} *R.Steward,*"Oxidation Mecanisms,Applications to Organic Chemistry",59,W.A.Benjamin,Inc.N.Y.(1964).

{180} *D.G.Lee,*"Oxidation Techniques and Applications in Organic Synthesis",I,6,R.L.Augustin,M.Dekker,N.Y.(1969).

{181} *K.B.Wiberg,K.A.Saegebarth,*J.Amer.chem.Soc. *79*,2822(1957).

{182} *F.A.Carey,D.H.Ball,L.Long,*Carbohydr.Res.*3* ,205(1966).

{183} *D.H.Ball,F.H.Bissett,I.L.Klundt,L.Long,*Carbohydr.Res.*17*,165 (1971).

{184} *R.Greenwald,M.Chaykovsky,E.J.Corey,*J.Org.Chemistry *28*,1128 (1963).

{185} *G.P.Schiemenz,H.Engelhard,*Chem.Ber. *94*,578(1961).

{186} *B.Loev,M.M.Goodman,*Chemistry & Ind.*1967*,2026.

{187} *A.B.Foster,W.G.Overend,M.Stacey,G.Vaughan,*J.chem.Soc.3308 (1953).

{188} *A.A.J.Feast,W.G.Overend,N.R.Williams,*J.chem.Soc.7378(1965).

{189} *D.T.Inch,G.J.Lewis,*Carbohydrate Research,*15*,1(1970).

{190} *J.M.J.Tronchet,J.M.Chalet,*Carbohydrate Research,*24*,28(1972).

{191} *D.Horton,E.K.Just,*Carbohydrate Research *9*,129(1969).

{192} *W.Meyer zu Reckendorf*,Chem.Ber.*102*,4199(1969).

{193} *A.W.Overhauser,*Phys.Rev.*92*,411(1953).

{194} *F.A.L.Anet,A.J.R.Bourn,*J.Amer.chem.Soc.*87*,5250(1965).

{195} *K.Nakanishi,*Pure Appl.Chem. *14*,89(1967).

{196} *J.G.Calson,P.T.Lansbury,F.D.Saeva,*J.Amer.Chem.Soc.*89* ,4987 (1967).

{197} *C.Pascual,J.Meier,W.Simon,*Helv.*49*,164(1966).

{198} *J.M.J.Tronchet,B.Baehler,*Helv.*54*,546(1971).

{199} *L.Brandsma,J.F.Arens* in "The Chemistry of the Ether Linkage", 576,S.Patai,Interscience,N.Y.(1967).

{200} *S.Imaizumi,S.Mitsui,*in "The chemistry of Organic Compounds", *2*,48,N.Kharasch et C.Y.Meyers,Pergamon Press(1966).

{201} *G.Wittig,M.Schlosser,*Chem.Ber. *94*,1373(1961).

{202} *A.W.Burgstahler* in "Reagents for Organic Synthesis",L.F.Fieser, M.Fieser,Wiley-Interscience,N.Y.(1967),I,729.

{203} *H.O.House,*"Modern Synthetic reactions",W.A.Benjamin,Inc.N.Y., 1965,p.24.

{204} *W.P.Jencks,*Mechanism and catalysis of simple carbonyl group reactions,dans "Progress in Physical Organic Chemistry",vol.2, Interscience pub. N.Y., 63(1964).

{205} *W.P.Jencks,*"Catalysis in Chemistry and Enzymology",Mc Graw-Hill, N.Y.(1969).

{206} *P.Geneste,G.Lamaty,*Bull.Soc.Chim.France, *2*,669(1968).

{207} *P.Geneste,G.Lamaty,J.P.Roque,*Tetrahedron,*27*,5561(1971).

{208} *P.Geneste,G.Lamaty,J.P.Roque,*Tetrahedron,*27*,5539(1971).

{209} *J.M.Cense,*Tetrahedron Letters,*21*,2153(1972).

{210} *G.J.Karabatsos,*J.Amer.chem.Soc. *89*,1367(1967).

{211} *D.J.Cram,F.A.Abd Elhafez,*J.Amer.Chem.Soc.*74*,5828(1952).

{212} *D.J.Cram,F.A.Abd Elhafez,*J.Amer.Chem.Soc.*75* ,6005(1953).

{213} *M.Cherest,H.Felkin,N.Prudent,*Tetrahedron Letters,1968,2199.

{214} *D.M.S.Wheeler,M.M.Wheeler,*J.Org.Chem.,*27*,3796(1962).

{215} *P.Laszlo,Z.Welvart,*Bull.Soc.Chim. 1966,2412.

{216} *M.J.Jorgenson,A.F.Thacher,*Chem.Commun.1968,973.

{217} *G.Köbrich,H.R.Merkle,H.Trapp,*Tetrahedron Letters,1965,969.

{218} *W.G.Dauben,G.J.Forken,D.S.Noyce,*J.Amer.Chem.Soc.*78* ,2579 (1956).

{219} *A.V.Kamernitsky,A.A.Akhrem,*Tetrahedron Letters,*18*,705(1962).

{220} *J.C.Richter,*J.Org.Chem. *30*,324(1965).

{221} *M.Cherest,H.Felkin,*Tetrahedron Letters,1968,2205.

{222} *H.C.Brown,J.H.Brewster,H.Shechter,*J.Amer.Chem.Soc.*76*,467(1954).

{223} *W.D.Cotterill,M.J.T.Robinson,*Tetrahedron Letters,*26*,1833(1963).

{224} *N.M.Yoon,H.C.Brown,*J.Amer.Chem.Soc. *90*,2927(1968).

{225} *M.N.Rerick,C.H.Trottier,R.A.Daignault,J.D. De Foe,*Tetrahedron Letters,1963,629.

{226} *S.H.Graham,A.J.S.Williams,*Tetrahedron,*21*,3263(1965).

{227} *F.Lautenschlaeger,G.F.Wright,*Canad.J.Chem.*41*,863(1963).

{228} *K.Kitahonoki,Y.Takano,H.Takahashi,* Tetrahedron , , 4605(1968).

{229} *K.Kitahonoki,K.Kotera,Y.Matsukawa,S.Miyazaki,T.Okada,H.Takahashi, Y.Takano,*Tetrahedron Letters,1059(1965).

{230} *K.Kotera,M.Motomura,S.Miyazaki,T.Okada,Y.Matsukawa,*Tetrahedon *24*,1727(1968).

{231} *K.Kotera,S.Miyazaki,H.Takahashi,T.Okada,K.Kitahonoki,*Tetrahedron,*24*,3681(1968).

{232} *K.Kotera,T.Okada,S.Miyazaki,*Tetrahedron,*24*,5677(1968).

{233} *K.Kotera,Y.Matsukawa,H.Takahashi,T.Okada,K.Kitahonoki,*Tetrahedron,*24*,6177(1968).

{234} *K.Kitahonoki,Y.Takano,A.Matsuura,K.Kotera,*Tetrahedron,*25*,335 (1969).

{235} *H.Feuer,T.J.Kucera,*J.Amer.chem.Soc.*77*,5740(1955).

{236} *H.Felkin,*Compt.Rend.*230*,305 (1950).

{237} *D.R.Smith,M.Maienthal,J.Tipton,*J.Org.Chem.*17*,294(1952).

{238} *S.S.Bhattacharjee,P.A.J.Gorin,*J.Canad.Chem. *47*,1195(1969).

{239} *R.L.Augustine,*"Reduction",M.Dekker,New York,(1968)p.196.

{240} *G.Pettit,E.E.van Tameler,*Org.Reactions,*12*,356(1962).

{241} *H.Hauptmann,W.Walter,*Chem.Rev.*62*,347(1962).

{242} *C.Djerassi,D.Williams,*J.Chem.Soc.*1963*,4046.

{243} *G.Rosenkranz,St.Kaufmann,J.Romo,*J.Amer.chem.Soc.*71*,3689(1949).

{244} *J.Romo,M.Romero,C.Djerassi,G.Rosenkranz,*J.Amer.chem.Soc.*73*, 1528(1951).

{245} *S.Mitsui,A.Kasahara,*"The chemistry of alcènes",2,Ed.J.Zabicky, Interscience,New York,1970,p.175.

{246} *R.J.Abraham,L.D.Hall,L.Hough,K.A.Mc Lauchlan,*J.Chem.Soc. *1962*,3699.

{247} *G.Huber,A.Rossi,*Helv.*51*,1185(1968).

{248} *J.M.Heap,L.N.Owen,*J.Chem.Soc.C 707(1970)ibid 712(1970).

{249} *J.M.J.Tronchet,J.M.Bourgeois,D.Schwarzenbach,*Carbohydrate Research,sous presse.

{250} *L.D.Hall,S.A.Black,K.N.Slessor,A.S.Tracey,*Can.J.Chem.*50*, 1912(1972).

{251} *M.Karplus,*J.chem.Phys. *30*,11(1959).

{252} *R.W.Lenz,J.P.Heeschen,*J.Polymer.Sci.*51* ,247(1961).

{253} *J.D.Stevens,H.G.Fletcher,*J.Org.Chem.*33*,1799(1968).

{254} *K.N.Slessor,A.S.Tracey,*Can.J.Chem.*49* ,2874(1971).

{255} *R.H.Lemieux,J.D.Stevens,R.R.Fraser,*Can.J.Chem.*40*,1955(1962).

{256} *M.Karplus,*J.Amer.Chem.Soc.*85*,2870(1963).

{257} *T.D.Inch* dans "Annual Reports on NMR spectroscopy",E.F.Mooney (Ed.),volume 5A,p.305,Acad.Press,London & New-York(1972).

{258} *L.D.Hall,P.R.Steiner,C.Pedersen,*Can.J.Chem.*48*,1155(1970).

{259} *L.M.Jacksman,S.Sternhell,*"Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry",dans International series of monographs in organic chemistry,D.H.R.Barton et W.Doering(Ed.),Pergamon Press(Braunschweig),2nd Edition (1969).

{260} *H.Booth,*dans "Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy",J.W.Emsley,J.Feeney,L.H.Sutcliffe(Ed.),vol.5,Pergamon Press,Oxford,p.149 (1969).

{261} *E.W.Garbisch*,J.Amer.chem.Soc. *86*,5561(1964).

{262} *G.P.Newsoroff,S.Sternhell,*Tetrahedron Letters,*1968*,6117.

{263} *J.M.J.Tronchet,F.Barbalat-Rey,J.M.Bourgeois,R.Graf,J.Tronchet,* en préparation.

{264} *M.Barfield,B.Chakrabarti,*Chem.Rev.*69*,757(1969).

{265} *M.Barfield,*J.chem.Physics *48*,4463(1968).

{266} *J.M.J.Tronchet,F.Barbalat-Rey,J.M.Bourgeois,*résultats non publiés.

{267} *H.G.Garg,*J.Sci.Ind.Res. *25*,404(1966).

{268} *H.G.Garg,*J.Sci.Ind.Res.*28*,112(1969).

{269} *W.W.Zorbach,R.S.Tipson,*"Synthetic procedures in nucleic acid chemistry",vol.1.,Interscience,New York,1968.

{270} *W.W.Zorbach,*Synthesis,7,329(1970).

{271} *E.Fischer,B.Helferich,*Ber.dtsch.chem.Ges.*47*,210(1914).

{272} *J.Davoll,B.A.Lowy,*J.Amer.chem.Soc.*73* ,1650(1951).

{273} *B.R.Baker,R.E.Schaub,H.M.Kissman,*J.Amer.chem.Soc.*77*,5911 (1955).

{274} *J.A.Montgomery,H.J.Thomas,*J.Org.Chem.*31*,1411(1966).

{275} *R.S.Tipson,*J.biol.chem.*130*,55(1939).

{276} *B.R.Baker,*Ciba Found.Symp.Chemistry and biology of purines, 1957.

{277} *H.M.Kissman,B.R.Baker,*J.Amer.chem.Soc. *79*.5534(1957).

{278} *M.L.Wolfrom,H.G.Garg,D.Horton,*Chem.and Ind.,930(1964);J.Org. Chem.*30*,1556(1965).

{279} *M.L.Wolfrom,M.W.Winkley,*J.Org.Chem.*31*,3711(1966).

{280} *M.Hubert-Habart,L.Goodman,*Can.J.Chem.*48*,1335(1970).

{281} *M.G.Stout,M.J.Robins,R.K.Olsen,R.K.Robins,*J.Med.Chem.*12*, 658(1969).

{282} *S.Takei,A.Kuwata,*Japon 70,18,454.

{283} *H.H.Baer,H.O.L.Fischer,*J.Amer.chem.Soc.*81*,5184(1959).

{284} *F.W.Lichtenthaler,P.Emig,D.Bommer,*Chem.Ber.*102*,971(1969).

{285} *K.A.Watanabe,J.J.Fox,*Chem.Pharm.Bull.*12*,975(1964).

{286} *K.A.Watanabe,J.Beranek,H.Friedman.J.J.Fox,*J.Org.Chem.*30*, 2735(1965).

{287} *F.W.Lichtenthaler,G.Trummlitz,H.Zinke,*Tetrahedron Letters *16*,1213(1969).

{288} *F.J.Mc.Evoy,M.J.Weiss,B.R.Baker,*J.Amer.chem.Soc.*82*,205(1960).

{289} *S.Fukatsu,S.Umezawa,*Bull.Chem.Soc.Japan*38*,1443(1965).

{290} *H.M.Kissman,A.S.Hoffman,M.J.Weiss,*J.Med.Chem.*6* ,407(1963).

{291} *L.Goldman,J.W.Marsico,M.J.Weiss,*J.Med.Chem.*6* ,410(1963).

{292} *N.N.Gerber,*J.Med.Chem.*7* ,204(1964).

{293} *S.Patai*,"The chemistry of the amino group",Interscience Pub., New York,1968,p.98.

{294} *B.R.Baker,J.P.Joseph,R.E.Schaub*,J.Amer.Chem.Soc.*77*,5905(1955).

{295} *M.L.Wolfrom,H.B.Bhat*,J.Org.Chem.*32*,2757(1967).

{296} *M.L.Wolfrom,R.Wurmb*, J.Org.Chem.*30*,3058(1965).

{297} *M.L.Wolfrom.H.B.Bhat*,Chem.Commun.*6* ,146(1966).

{298} *M.L.Wolfrom,H.B.Bhat*,J.Org.Chem.*32*,182(1967).

{299} *M.L.Wolfrom,P.J.Conigliaro*,Carbohyd.Res.*11*,63(1969).

{300} *J.Tronchet,R.Graf,M.Riva,M.Werz*,résultats non publiés.

{301} *P.Kohn,R.H.Samaritano,L.M.Lerner*,in"Synthetic procedures in nucleic acid chemistry",vol.1.,W.W.Zorbach,R.S.Tipson,Interscience Publ.,New York,1968,p.117-122.

{302} *M.W.Bullock,J.J.Hand,E.L.R.Stokstad*,J.Org.Chem.*22*,568(1957).

{303}. *J.Prokop,D.H.Murray*,J.pharmaceut.Sci.,*54*,359(1965).

{304} *W.S.Johnson,E.N.Schubert*,J.Amer.chem.Soc.*72*,2187(1950).

{305} *G.E.Mc.Casland,D.A.Smith*,J.Amer.chem.Soc.*72*,2190(1950).

{306} *E.Pacsu*,J.Amer.chem.Soc.*52*,2563,2568,2571(1930).

{307} *E.V.Piel,C.B.Purves*,J.Amer.chem.Soc.*61*,2978(1939).

{308} *C.S.Hudson*,J.Amer.chem.Soc.*31*,66(1909).

{309} *W.Pigman*,"The carbohydrates",Academic Press.Inc.,New York, 1957,p.40.

{310} *A.P.Martinez,W.W.Lee,L.Goodman*,J.Org.Chem.*34*,92(1969).

{311} *R.S.Wright,G.M.Tener,H.G.Khorana*,J.Amer.chem.Soc.*80*,2004(1958).

{312} *N.W.Bristow,B.Lythgoe*,J.Chem.Soc. 2306(1949).

{313} *E.J.Reist,A.Benitez,L.Goodman,B.R.Baker,W.W.Lee*,J.Org.Chem. *27*,327(1963).

{314} *P.Kohn,L.M.Lerner,B.B.Kohn*,J.Org.Chem.*32*,4076(1967).

{315} *E.J.Reist,D.F.Calkins,L.Goodman*,J.Org.Chem.*32*,169(1967).

{316} *J.M.Gulland,F.Story,*J.Chem.Soc.*1938*,692.

{317} *B.R.Baker,R.E.Schaub,J.P.Joseph,*J.Org.Chem.*19*,638(1954).

{318} *P.W.Fryth,C.W.Waller,B.L.Hutchings,J.H.Williams,*J.Amer.chem. Soc.*80*,2736(1958).

{319} *L.B.Clark,I.Tinoco,*J.Amer.chem.Soc.*87*,11(1965).

{320} *T.Nishimura,B.Shimizu,*Chem.Pharm.Bull.*13*,803(1963).

{321} *R.U.Lemieux,D.R.Lineback,*Ann.Rev.Biochem.*32*,155(1963).

{322} *C.D.Jardetsky,*J.Amer.chem.Soc.*82*,229(1960).

{323} *H.Conray,*Advan.Org.Chem.*2*,311(1960).

{324} *C.D.Jardetsky,*J.Amer.chem.Soc.*84*,62(1962).

{325} *R.J.Cushley,K.A.Watanabe,J.J.Fox,*J.Amer.chem.Soc.*89*,394(1967).

{326} *R.J.Cushley,S.R.Lipsky,W.J.Mc.Murray,J.J.Fox,*Chem.Commun. *1968*,1611.

{327} *W.A.König,K.Zech,R.Uhmann,W.Voelter,*Chem.Ber.*105*,262(1972).

{328} *S.J.Shaw,D.M.Desiderio,K.Tsuboyama,J.A.Mc.Closkey,*J.Amer. chem.Soc.*92*,2510(1970).

{329} *C.A.Dekker,*J.Amer.chem.Soc.*87*,4027(1965).

{330} *S.S.Danyluk,F.E.Hruska,*Biochem. *7*,1038(1968).

{331} *K.Biemann,J.A.Mc.Closkey,*J.Amer.chem.Soc.*84*,2005(1962).

{332} *S.Hanessian,D.C.De Jongh,J.A.Mc.Closkey,*Biochim.Biophys.Acta *117*,480(1966).

{333} *J.J.Dolhun,J.L.Wiebers,*Organic Mass Spectroscopy *3*,669(1970).

{334} *R.J.Suhadolnik,B.M.Chassy,G.R.Waller,*Biochim.Biophys.Acta *179*,258(1969).

{335} *A.Bloch,M.J.Robins,J.R.Mc.Carthy,*J.Med.Chem.*10*,908(1967).

{336} *S.Frederiksen,*Arch. of Biochem. and Biophysics *113*,383(1966).

{337} *J.M.J.Tronchet,J.Tronchet,*Helv.*52*,853(1970).

{338} *J.S.Brimacombe,D.A.Ching,*Carbohydr. Res. *8*,82(1968).

{339} *E.J.Reist,R.R.Spenser,B.R.Baker,*J.Org.Chem.*23*,1958(1958).

{340} *P.Brown,C.Djerassi,*Tetrahedron,*24*,2949(1968).

{341} *B.J.Blackburn,A.A.Gray,I.C.P.Smith,F.E.Hruska,*Canad.J.Chemistry *48*,2866(1970).

{342} *S.R.Jenkins,B.Arison,E.Walton,*J.Org.Chem.*33*,2490(1968).

{343} *E.Walton,S.R.Jenkins,R.F.Nutt,F.W.Holly,M.Nemes,*J.Med.Chem. *12*,306(1969).